

Ovaj je tekst namijenjen isključivo dokumentiranju i nema pravni učinak. Institucije Unije nisu odgovorne za njegov sadržaj. Vjerodostojne inačice relevantnih akata, uključujući njihove preambule, one su koje su objavljene u Službenom listu Europske unije i dostupne u EUR-Lexu. Tim službenim tekstovima može se izravno pristupiti putem poveznica sadržanih u ovom dokumentu.

- **B** **UREDBA (EU) 2019/6 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA**  
**od 11. prosinca 2018.**  
o ► **C2** **veterinarskim lijekovima ◀ i stavljanju izvan snage Direktive 2001/82/EZ**  
**(Tekst značajan za EGP)**  
**(SL L 4, 7.1.2019., str. 43.)**

Koju je izmijenila:

		Službeni list		
		br.	stranica	datum
► <b><u>M1</u></b>	Delegirana uredba Komisije (EU) 2021/805 od 8. ožujka 2021.	L 180	3	21.5.2021.
► <b><u>M2</u></b>	Delegirana uredba Komisije (EU) 2023/183 od 23. studenoga 2022.	L 26	7	30.1.2023.

Koju je ispravio:

- **C1** Ispravak, SL L 241, 8.7.2021, str. 8 (2019/6)  
► **C2** Ispravak, SL L 105, 20.4.2023, str. 71 (2019/6)

## ▼B

**UREDBA (EU) 2019/6 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA**

od 11. prosinca 2018.

o ►**C2** veterinarskim lijekovima ◀ i stavljanju izvan snage  
Direktive 2001/82/EZ

(Tekst značajan za EGP)

*POGLAVLJE I.***PREDMET, PODRUČJE PRIMJENE I DEFINICIJE***Članak 1.***Predmet**

Ovom se Uredbom utvrđuju pravila za stavljanje u promet, proizvodnju, uvoz, izvoz, opskrbu, distribuciju, farmakovigilanciju, kontrolu i primjenu ►**C2** veterinarskih lijekova ◀.

*Članak 2.***Područje primjene**

1. Ova se Uredba primjenjuje na ►**C2** veterinarske lijekove ◀ koji su pripremljeni industrijski ili metodom koja uključuje neki industrijski proces i namijenjeni su stavljanju u promet.

2. Uz proizvode iz stavka 1. ovog članka, članci 94. i 95. primjenjuju se i na djelatne tvari koje se upotrebljavaju kao ishodišni materijali u ►**C2** veterinarskim lijekovima ◀.

3. Uz proizvode iz stavka 1. ovog članka, članci 94., 105., 108., 117., 120., 123. i 134. primjenjuju se i na inaktivirane imunološke ►**C2** veterinarske lijekove ◀ koji se proizvode od patogena i antigena dobivenih od životinje ili životinja u epidemiološkoj jedinici i koji se koriste za liječenje te životinje ili tih životinja u istoj epidemiološkoj jedinici ili za liječenje životinje ili životinja u jedinici koja ima potvrđenu epidemiološku vezu.

4. Odstupajući od stavaka 1. i 2. ovog članka, na ►**C2** veterinarske lijekove ◀ odobrene u skladu s člankom 5. stavkom 6. primjenjuju se samo članci 55., 56., 94., 117., 119., 123., 134. i odjeljak 5. poglavlja IV.

5. Odstupajući od stavka 1. ovog članka, na homeopatske ►**C2** veterinarske lijekove ◀ registrirane u skladu s člankom 86. ne primjenjuju se članci od 5. do 15., od 17. do 33., od 35. do 54., od 57. do 72., od 82. do 84., 95., 98., 106., 107., 110., od 112. do 116., 128., 130. i 136.

6. Uz proizvode iz stavka 1. ovog članka, poglavlje VII. primjenjuje se i na:

- (a) tvari koje imaju anabolična, antiinfektivna, antiparazitska, protuupalna, hormonalna, opojna ili psihotropna svojstva i mogu se primjenjivati na životinjama;
- (b) ►**C2** veterinarske lijekove ◀ pripremljene u ljekarni ili od strane osobe kojoj je to dopušteno prema nacionalnom pravu na temelju veterinarskog recepta za pojedinačnu životinju ili malu skupinu životinja („magistralni pripravak”);

**▼B**

(c) ►C2 veterinarske lijekove ◀ pripremljene u ljekarni na temelju recepture iz farmakopeje, ►C2 a koji su namijenjeni izravnoj opskrbi krajnjeg korisnika („galenski pripravak”) ◀. Takav galenski pripravak izdaje se na veterinarski recept kada je namijenjen životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane.

7. Ova se Uredba ne primjenjuje na:

(a) ►C2 veterinarske lijekove ◀ koji sadržavaju autologne ili alogene stanice ili tkiva koji su bili podvrgnuti industrijskom procesu;

(b) ►C2 veterinarske lijekove ◀ koji se temelje na radioaktivnim izotopima;

(c) dodatke hrani za životinje kako su definirani u članku 2. stavku 2. točki (a) Uredbe (EZ) br. 1831/2003 Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(1)</sup>;

(d) ►C2 veterinarske lijekove ◀ namijenjene istraživanju i razvoju;

(e) ljekovitu hranu za životinje i međuproizvode, kako su definirani u članku 3. stavku 2. točkama (a) i (b) Uredbe (EU) 2019/4.

8. Ovom se Uredbom, osim kad je riječ o centraliziranom postupku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet, ne dovode u pitanje nacionalne odredbe o naknadama.

9. Ništa u ovoj Uredbi ne sprečava državu članicu da na svojem državnom području zadrži ili uvede sve nacionalne kontrolne mjere koje smatra primjerenima u pogledu opojnih i psihotropnih tvari.

*Članak 3.***Sukob propisa**

1. Ako je ►C2 veterinarski lijek ◀ iz članka 2. stavka 1. ove Uredbe obuhvaćen i područjem primjene Uredbe (EU) br. 528/2012 Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(2)</sup> ili Uredbe (EZ) br. 1831/2003 te ako postoji sukob između ove Uredbe i Uredbe (EU) br. 528/2012 ili Uredbe (EZ) br. 1831/2003, prednost ima ova Uredba.

2. Za potrebe stavka 1. ovog članka, Komisija može provedbenim aktima donijeti odluke o tome treba li određeni proizvod ili skupinu proizvoda smatrati ►C2 veterinarskim lijekom ◀. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

*Članak 4.***Definicije**

Za potrebe ove Uredbe primjenjuju se sljedeće definicije:

<sup>(1)</sup> Uredba (EZ) br. 1831/2003 Europskog parlamenta i Vijeća od 22. rujna 2003. o dodacima hrani za životinje (SL L 268, 18.10.2003., str. 29.).

<sup>(2)</sup> Uredba (EU) br. 528/2012 Europskog parlamenta i Vijeća od 22. svibnja 2012. o stavljanju na raspolaganje na tržištu i uporabi biocidnih proizvoda (SL L 167, 27.6.2012., str. 1.).

**▼B**

1. „►C2 veterinarski lijek ◄” znači svaka tvar ili kombinacija tvari koja ispunjava barem jedan od sljedećih uvjeta:
  - (a) za nju se tvrdi da ima svojstvo liječenja ili sprečavanja bolesti životinja;
  - (b) namijenjena je primjeni kod životinja ili primjeni na životinjama u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem;
  - (c) namijenjena je primjeni kod životinja s ciljem postavljanja medicinske dijagnoze;
  - (d) namijenjena je eutanaziranju životinja;
2. „tvar” znači bilo koja tvar sljedećeg podrijetla:
  - (a) ljudskog;
  - (b) životinjskog;
  - (c) biljnog;
  - (d) kemijskog;
3. „djelatna tvar” znači bilo koja tvar ili smjesa tvari namijenjena uporabi u proizvodnji ►C2 veterinarskog lijeka ◄ koja, kada se koristi u njegovoj proizvodnji, postaje djelatni sastojak tog proizvoda;
4. „pomoćna tvar” znači bilo koji sastavni dio ►C2 veterinarskog lijeka ◄ osim djelatne tvari ili materijala za pakiranje;
5. „imunološki ►C2 veterinarski lijek ◄” znači ►C2 veterinarski lijek ◄ namijenjen primjeni kod životinje u svrhu stvaranja aktivne ili pasivne imunosti ili dijagnosticiranja njezina imunosnog stanja;
6. „biološki ►C2 veterinarski lijek ◄” znači ►C2 veterinarski lijek ◄ čija je djelatna tvar biološkog podrijetla;
7. „tvar biološkog podrijetla” znači tvar koja je proizvedena ili ekstrahirana iz biološkog izvora i za čiju je karakterizaciju i provjeru kakvoće potrebna kombinacija fizikalnih kemijskih i bioloških ispitivanja te poznavanje proizvodnog postupka i njegove kontrole;
8. „referentni ►C2 veterinarski lijek ◄” znači ►C2 veterinarski lijek ◄ odobren u skladu s člankom 44., 47., 49., 52., 53. ili 54. kako je navedeno u članku 5. stavku 1. na osnovi zahtjeva podnesenog u skladu s člankom 8.;
9. „generički ►C2 veterinarski lijek ◄” znači ►C2 veterinarski lijek ◄ koji ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari i isti farmaceutski oblik kao i referentni ►C2 veterinarski lijek ◄ i čija je bioekvivalencija s referentnim ►C2 veterinarskim lijekom ◄ dokazana;
10. „homeopatski ►C2 veterinarski lijek ◄” znači ►C2 veterinarski lijek ◄ izrađen iz homeopatske izvorne tinkture u skladu s homeopatskim postupkom proizvodnje opisanim u Europskoj farmakopeji ili, ako nije u njoj opisan, onim koji je opisan u farmakopejama koje se službeno upotrebljavaju u državama članicama;

**▼B**

11. „antimikrobna rezistencija” znači sposobnost mikroorganizama da prežive ili da rastu u prisutnosti određene koncentracije antimikrobne tvari koja je obično dovoljna da inhibira ili ubije mikroorganizme iste vrste;
12. „antimikrobik” znači svaka tvar s izravnim djelovanjem na mikroorganizme koja se upotrebljava za liječenje ili sprečavanje infekcija ili zaraznih bolesti, uključujući antibiotike, antiviralna sredstva, antimikotike i antiprotozoike;
13. „antiparazitik” znači tvar koja ubija ili prekida razvoj parazita, koja se upotrebljava u svrhu liječenja ili sprečavanja infekcija, infestacija ili bolesti uzrokovanih ili prenesenih parazitima, uključujući repe-lente;
14. „antibiotik” znači svaka tvar s izravnim djelovanjem na bakterije koja se upotrebljava za liječenje ili sprečavanje infekcija ili zaraznih bolesti;
15. ►C2 „metafilaksa” znači primjena lijeka na skupinu životinja nakon što je utvrđena dijagnoza kliničke bolesti u jednom dijelu skupine ◀, s ciljem liječenja klinički oboljelih životinja i kontroliranja širenja bolesti na životinje u bliskom kontaktu i izložene riziku te koje bi već mogle biti subklinički zaražene;
16. ►C2 „profilaksa” znači primjena lijeka na životinju ili skupinu životinja prije pojave kliničkih znakova bolesti kako bi se spriječilo pojavljivanje bolesti ili infekcije; ◀
17. „kliničko ispitivanje” znači istraživanje kojem je cilj u terenskim uvjetima ispitati neškodljivost ili djelotvornost ►C2 veterinarskog lijeka ◀ u uobičajenim uvjetima uzgoja životinja ili kao dio uobičajene veterinarske prakse u svrhu dobivanja ili promjene odobrenja za stavljanje u promet;
18. „pretkliničko ispitivanje” znači ispitivanje koje nije obuhvaćeno definicijom kliničkog ispitivanja, a provodi se s ciljem istraživanja neškodljivosti ili djelotvornosti ►C2 veterinarskog lijeka ◀ u svrhu dobivanja ili promjene odobrenja za stavljanje u promet;
19. „omjer koristi i rizika” znači ocjena pozitivnih učinaka ►C2 veterinarskog lijeka ◀ u odnosu na sljedeće rizike povezane s primjenom tog proizvoda:
  - (a) svaki rizik povezan s kakvoćom, neškodljivošću i djelotvornošću ►C2 veterinarskog lijeka ◀ s obzirom na zdravlje životinja ili ljudi;
  - (b) svaki rizik od nepoželjnih učinaka na okoliš;
  - (c) svaki rizik koji se odnosi na razvoj rezistencije;
20. „uobičajeni naziv” znači međunarodni nezaštićeni naziv koji je za određenu tvar preporučila Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) ili, ako takav naziv ne postoji, naziv koji se općenito upotrebljava;
21. „naziv ►C2 veterinarski lijek ◀” znači ili izmišljeni naziv koji nije moguće zamijeniti za uobičajeni naziv ili uobičajeni odnosno znanstveni naziv popraćen zaštitnim znakom ili nazivom nositelja odobrenja za stavljanje u promet;

**▼B**

22. „jačina” znači sadržaj djelatnih tvari u ►C2 veterinarskom lijeku ◀ iskazan kvantitativno po jedinici doze, po jedinici volumena ili po jedinici mase u skladu s farmaceutskim oblikom;
23. „nadležno tijelo” znači tijelo koje je odredila država članica u skladu s člankom 137.;
24. „označivanje” znači informacije na unutarnjem pakiranju ili vanjskom pakiranju;
25. „unutarnje pakiranje” znači spremnik ili bilo koji drugi oblik pakiranja u neposrednom dodiru s ►C2 veterinarskim lijekom ◀;
26. „vanjsko pakiranje” znači pakiranje u kojem se nalazi unutarnje pakiranje;
27. „►C2 uputa o lijeku ◀” znači uputa koja sadržava informacije o ►C2 veterinarskom lijeku ◀ radi osiguravanja njegove neškodljive i djelotvorne primjene;
28. „odobrenje za pristup” znači originalni dokument koji potpisuje vlasnik podataka ili njegov zastupnik, u kojem se navodi da se podaci mogu koristiti u korist podnositelja zahtjeva u odnosu na nadležna tijela, Europsku agenciju za lijekove osnovanu Uredbom (EZ) br. 726/2004 („Agencija”) ili Komisiju za potrebe ove Uredbe;
29. ►C2 „ograničeno tržište” znači tržište za jednu od sljedećih vrsta lijekova: ◀
  - (a) ►C2 veterinarske lijekove ◀ za liječenje ili sprečavanje bolesti koje se rijetko pojavljuju ili se pojavljuju na ograničenim zemljopisnim područjima;
  - (b) ►C2 veterinarske lijekove ◀ za životinjske vrste koje nisu goveda, ovce koje se uzgajaju za proizvodnju mesa, svinje, pilići, psi i mačke;
30. „farmakovigilancija” znači znanost i aktivnosti u vezi s otkrivanjem, procjenom, razumijevanjem i sprečavanjem ►C2 štetnih događaja na koje se sumnja ili bilo kakvih drugih problema povezanih s lijekom; ◀
31. „glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu” znači detaljan opis farmakovigilancijskog sustava koji upotrebljava nositelj odobrenja za stavljanje u promet u pogledu jednog ili više odobrenih ►C2 veterinarskih lijekova ◀;
32. „kontrola” znači svaka zadaća koju izvršava nadležno tijelo radi provjere usklađenosti s ovom Uredbom;
33. „veterinarski recept” znači dokument koji je izdao veterinar za ►C2 veterinarski lijek ◀ ili lijek za humanu primjenu za njegovu primjenu kod životinja;
34. „karencija” znači minimalno razdoblje između posljednje primjene ►C2 veterinarskog lijeka ◀ na životinji i proizvodnje hrane od te životinje koje pod normalnim uvjetima primjene mora proteći kako bi se osiguralo da takva hrana ne sadržava rezidue u količinama štetnima za javno zdravlje;
35. „stavljanje u promet” znači prvo stavljanje ►C2 veterinarskog lijeka ◀ na raspolaganje na cijelom tržištu Unije ili, ovisno o slučaju, u jednoj ili više država članica.

▼ **B**

36. „promet na veliko” znači sve aktivnosti koje se sastoje od nabave, skladištenja, opskrbe ili izvoza ►**C2** veterinarskih lijekova ◀, bilo naplatno ili besplatno, osim opskrbe javnosti u prometu na malo ►**C2** veterinarskim lijekovima ◀;
37. „akvatične vrste” znači vrste iz članka 4. točke 3. Uredbe (EU) br. 2016/429 Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(3)</sup>;
38. „životinje koje se koriste za proizvodnju hrane” znači životinje koje se koriste za proizvodnju hrane kako su definirane u članku 2. točki (b) Uredbe (EZ) br. 470/2009;
39. „izmjena” znači promjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet kako je navedeno u članku 36.;
40. „oglašavanje ►**C2** veterinarskih lijekova ◀” znači predstavljanje u bilo kojem obliku u vezi s ►**C2** veterinarskim lijekovima ◀ radi promicanja opskrbe, distribucije, prodaje, propisivanja ili primjene ►**C2** veterinarskih lijekova ◀, što obuhvaća i opskrbu uzorcima i sponzorstva;
41. „postupak upravljanja signalima” znači postupak aktivnog praćenja farmakovigilancijskih podataka za ►**C2** veterinarske lijekove ◀ kako bi se farmakovigilancijski podaci procijenili i kako bi se utvrdilo je li došlo do promjena u omjeru koristi i rizika tih ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ s ciljem otkrivanja rizika za zdravlje životinja ili javno zdravlje ili zaštitu okoliša;
42. „mogući ozbiljan rizik za zdravlje ljudi ili životinja ili za okoliš” znači situacija u kojoj postoji velika vjerojatnost da će ozbiljna opasnost koja proizlazi iz primjene ►**C2** veterinarskog lijeka ◀ utjecati na zdravlje ljudi ili životinja ili na okoliš;
43. „►**C2** veterinarski lijek ◀ namijenjen novim terapijama” znači:
- (a) ►**C2** veterinarski lijek ◀ posebno osmišljen za gensku terapiju, regenerativnu medicinu, inženjering tkiva, terapiju krvnim pripravcima, terapiju bakteriofagima;
  - (b) ►**C2** veterinarski lijek ◀ dobiven nanotehnologijom; ili
  - (c) bilo koja druga terapija koja se smatra područjem veterinarske medicine u nastajanju;
44. „epidemiološka jedinica” znači epidemiološka jedinica kako je definirana u članku 4. točki 39. Uredbe (EU) 2016/429.

<sup>(3)</sup> Uredba (EU) 2016/429 Europskog parlamenta i Vijeća od 9. ožujka 2016. o prenosivim bolestima životinja te o izmjeni i stavljanju izvan snage određenih akata u području zdravlja životinja („Zakon o zdravlju životinja”) (SL L 84, 31.3.2016., str. 1.).

## ▼B

## POGLAVLJE II.

ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET – OPĆE ODREDBE I  
PRAVILA O ZAHTJEVIMA ZA NJIHOVO IZDAVANJE

## Odjeljak 1.

## Opće odredbe

## Članak 5.

## Odobrenja za stavljanje u promet

1. ►C2 Veterinarski lijek ◄ stavlja se u promet tek kada nadležno tijelo ili Komisija, ovisno o slučaju, izda odobrenje za stavljanje tog proizvoda u promet u skladu s člankom 44., 47., 49. 52., 53. ili 54.
2. Odobrenje za stavljanje ►C2 veterinarskog lijeka ◄ u promet vrijedi neograničeno vrijeme.
3. Odluke o izdavanju, odbijanju, suspendiranju, ukidanju ili mijenjanju putem izmjene odobrenja za stavljanje u promet javno se objavljuju.
4. Odobrenje za stavljanje ►C2 veterinarskog lijeka ◄ u promet izdaje se samo podnositelju zahtjeva s poslovnim nastanom u Uniji. Zahtjev poslovnog nastana u Uniji primjenjuje se i na nositelje odobrenja za stavljanje u promet.
5. Odobrenje za stavljanje u promet ►C2 veterinarskog lijeka ◄ namijenjenog za jednu ili više životinjskih vrsta koje se koriste za proizvodnju hrane može se izdati jedino ako je farmakološki djelatna tvar za dotičnu životinjsku vrstu dopuštena u skladu s Uredbom (EZ) br. 470/2009 i svim aktima donesenima na temelju te uredbe.
6. U slučaju ►C2 veterinarskih lijekova ◄ namijenjenih životinjama koje se drže isključivo kao kućni ljubimci, i to životinjama za akvarije ili ribnjake, ukrasnim ribama, pticama za krletke, golubovima listonošama, životinjama za terarije, malim glodavcima, lasicama i kunićima, države članice mogu dopustiti izuzeća od ovog članka, pod uvjetom da se takvi ►C2 veterinarski lijekovi ◄ ne izdaju na veterinarski recept i da su u državama članicama na snazi sve potrebne mjere za sprečavanje neovlaštene primjene tih ►C2 veterinarskih lijekova ◄ za druge životinje.

## Članak 6.

## Podnošenje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet

1. Zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnose se nadležnom tijelu ako se odnose na izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu s bilo kojim od sljedećih postupaka:
  - (a) nacionalnim postupkom utvrđenim u člancima 46. i 47.;
  - (b) decentraliziranim postupkom utvrđenim u člancima 48. i 49.;
  - (c) postupkom uzajamnog priznavanja utvrđenim u člancima 51. i 52.;
  - (d) postupkom naknadnog priznavanja utvrđenim u članku 53.
2. Zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnose se Agenciji ako se odnose na izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu s centraliziranim postupkom izdavanja odobrenja za stavljanje u promet utvrđenim u člancima od 42. do 45.



**▼B**

3. Zahtjevi iz stavaka 1. i 2. podnose se elektroničkim putem i upotrebljavaju se formati koje je Agencija stavila na raspolaganje.
4. Podnositelj zahtjeva odgovoran je za točnost informacija i dokumentacije koje je podnio u pogledu svojeg zahtjeva.
5. U roku od 15 dana od primitka zahtjeva nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, obavješćuju podnositelja zahtjeva o tome jesu li podnesene sve informacije i sva dokumentacija koje se zahtijevaju u skladu s člankom 8. i je li zahtjev valjan.
6. Ako nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, smatraju da je zahtjev nepotpun, o tome obavješćuju podnositelja zahtjeva i određuju rok za dostavu informacija i dokumentacije koje nedostaju. Ako podnositelj zahtjeva u zadanom roku ne dostavi informacije i dokumentaciju koji nedostaju, smatra se da je zahtjev povučen.
7. Ako podnositelj zahtjeva ne dostavi cjeloviti prijevod potrebne dokumentacije u roku od šest mjeseci od primitka informacija iz članka 49. stavka 7., članka 52. stavka 8. ili članka 53. stavka 2., smatra se da je zahtjev povučen.

*Članak 7.***Jezici**

1. Jezik ili jezici na kojima moraju biti napisani sažetak opisa svojstava te informacije na označivanju i ►C2 uputi o lijeku ◄, osim ako država članica odredi drukčije, odgovaraju službenom jeziku ili službenim jezicima države članice u kojoj se ►C2 veterinarski lijek ◄ stavlja na raspolaganje na tržištu.
2. ►C2 Veterinarski lijekovi ◄ mogu se označiti na nekoliko jezika.

*Odjeljak 2.***Zahtjevi u pogledu dokumentacije***Članak 8.***Podaci koje je potrebno dostaviti uz zahtjev**

1. Zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet sadržavaju sljedeće:
  - (a) informacije utvrđene u Prilogu I.;
  - (b) tehničku dokumentaciju potrebnu za dokazivanje kakvoće, neškodljivosti i djelotvornosti ►C2 veterinarskog lijeka ◄ u skladu sa zahtjevima utvrđenima u Prilogu II.;
  - (c) sažetak glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu.
2. Ako se zahtjev odnosi na antimikrobni ►C2 veterinarski lijek ◄, uz informacije, tehničku dokumentaciju i sažetak navedene u stavku 1. dostavlja se i sljedeće:

**▼B**

- (a) dokumentaciju o izravnim ili neizravnim rizicima za javno zdravlje ili zdravlje životinja ili okoliš koji nastaju zbog primjene antimikrobnog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ na životinjama;
- (b) informacije o mjerama ublažavanja rizika za ograničavanje razvoja antimikrobne rezistencije povezane s primjenom ►C2 veterinarskog lijeka ◀.

3. Ako se zahtjev odnosi na ►C2 veterinarski lijek ◀ namijenjen životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane i koji sadržava farmakološki djelatne tvari koje nisu dopuštene u skladu s Uredbom (EZ) br. 470/2009 i svim aktima donesenima na temelju te uredbe za dotične životinjske vrste, uz informacije, tehničku dokumentaciju i sažetak navedene u stavku 1. ovog članka dostavlja se i dokument kojim se potvrđuje da je, u skladu s tom uredbom, Agenciji dostavljen valjani zahtjev za utvrđivanje najviših dopuštenih količina rezidua.

**▼C1**

4. Stavak 3. ovog članka ne primjenjuje se na ►C2 veterinarske lijekove ◀ namijenjene za životinje vrste kopitara koje su u identifikacijskom dokumentu koji se izdaje jedanput tijekom života iz članka 114. stavka 1. točke (c) Uredbe (EU) 2016/429 i svih akata donesenih na temelju te uredbe označene kao životinje koje nisu namijenjene klanju radi prehrane ljudi, a djelatne tvari koje sadržavaju ti ►C2 veterinarski lijekovi ◀ nisu dopuštene u skladu s Uredbom (EZ) br. 470/2009 ili svim aktima donesenima na temelju te uredbe.

**▼B**

5. Ako se zahtjev odnosi na ►C2 veterinarski lijek ◀ koji sadržava genetski modificirane organizme ili se sastoji od genetski modificiranih organizama u smislu članka 2. Direktive 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća<sup>(4)</sup>, uz informacije, tehničku dokumentaciju i sažetak navedene u stavku 1. ovog članka zahtjevu se prilažu:

- (a) kopija pisane suglasnosti nadležnih tijela za namjerno uvođenje u okoliš genetski modificiranih organizama za potrebe istraživanja i razvoja, kako je predviđeno u dijelu B Direktive 2001/18/EZ;
- (b) potpuna tehnička dokumentacija u kojoj su navedeni podaci koji su potrebni prema prilogima III. i IV. Direktivi 2001/18/EZ;
- (c) procjena rizika za okoliš u skladu s načelima iz Priloga II. Direktivi 2001/18/EZ; i
- (d) rezultati svih ispitivanja koja su provedena za potrebe istraživanja ili razvoja.

6. Ako se zahtjev podnosi u skladu s nacionalnim postupkom utvrđenim u člancima 46. i 47., podnositelj zahtjeva uz informacije, tehničku dokumentaciju i sažetak navedene u stavku 1. ovog članka dostavlja i izjavu u kojoj navodi da nije podnio zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet za isti ►C2 veterinarski lijek ◀ i, ako je primjenjivo, da takvo odobrenje za stavljanje u prometnije izdano u drugoj državi članici ili u Uniji.

<sup>(4)</sup> Direktiva 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 12. ožujka 2001. o namjernom uvođenju u okoliš genetski modificiranih organizama i o stavljanju izvan snage Direktive Vijeća 90/220/EEZ (SL L 106, 17.4.2001., str. 1.).

**▼B**

O d j e l j a k 3 .  
**K l i n i č k a i s p i t i v a n j a**

*Članak 9.*

**Klinička ispitivanja**

1. Zahtjev za odobrenje kliničkog ispitivanja podnosi se u skladu s primjenjivim nacionalnim pravom nadležnom tijelu države članice u kojoj će se provoditi kliničko ispitivanje.
2. Odobrenja za klinička ispitivanja izdaju se pod uvjetom da životinje koje se koriste za proizvodnju hrane upotrijebljene u kliničkim ispitivanjima ili njihovi proizvodi ne ulaze u prehrambeni lanac, osim ako je nadležno tijelo odredilo odgovarajuću karenaciju.
3. Nadležno tijelo izdaje odluku o odobrenju ili odbijanju kliničkog ispitivanja u roku od 60 dana od primitka valjanog zahtjeva.
4. Klinička ispitivanja provode se vodeći računa o međunarodnim smjernicama za dobru kliničku praksu Međunarodne suradnje u usklađivanju tehničkih zahtjeva za registraciju ►C2 veterinarskih lijekova ◀ („VICH”).
5. Za potrebe dostave dokumentacije iz članka 8. stavka 1. točke (b), zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet prilažu se podaci koji proizlaze iz kliničkih ispitivanja.
6. Podaci koji proizlaze iz kliničkih ispitivanja provedenih izvan Unije mogu se uzeti u obzir pri ocjenjivanju zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet jedino ako su ta ispitivanja bila osmišljena, provedena i uključena u izvješća u skladu sa međunarodnim smjernicama za dobru kliničku praksu VICH-a.

O d j e l j a k 4 .

**Označivanje i uputa o proizvodu**

*Članak 10.*

**Označivanje unutarnjeg pakiranja ►C2 veterinarskih lijekova ◀**

1. Unutarnje pakiranje ►C2 veterinarskog lijeka ◀ sadržava sljedeće informacije i, podložno članku 11. stavku 4., ne sadržava nikakve druge informacije osim:
  - (a) naziva ►C2 veterinarskog lijeka ◀, iza kojeg slijedi njegova jačina i farmaceutski oblik;
  - (b) navoda djelatnih tvari izraženih kvalitativno i kvantitativno po jedinici ili prema obliku primjene za određeni volumen ili težinu, uz uporabu njihovih uobičajenih naziva;
  - (c) broja serije kojem prethodi riječ „Lot”;
  - (d) naziva ili naziva trgovačkog društva ili logotipa nositelja odobrenja za stavljanje u promet;
  - (e) ciljnih vrsta;
  - (f) roka valjanosti napisanog u obliku: „mm/gggg”, kojem prethodi kratica „Exp.”;
  - (g) posebnih mjera čuvanja, ako postoje;

**▼B**

- (h) puta primjene; i
  - (i) ako je primjenjivo, karenције, čak i ako je ona nula.
2. Informacije iz stavka 1. ovog članka moraju biti napisane čitljivim i jasno razumljivim slovima ili u obliku kratica ili piktograma koji su uobičajeni u cijeloj Uniji, kako je navedeno u skladu s člankom 17. stavkom 2.
3. Neovisno o stavku 1., država članica može odlučiti da se, na unutarnjem pakiranju ►C2 veterinarskog lijeka ◀ stavljenog na raspolaganje na njezinom državnom području, informacijama koje se zahtijevaju na temelju stavka 1. doda identifikacijski kod.

*Članak 11.***Označivanje vanjskog pakiranja ►C2 veterinarskog lijeka ◀**

1. Vanjsko pakiranje ►C2 veterinarskog lijeka ◀ sadržava sljedeće informacije i ne sadržava nikakve druge informacije osim:

- (a) informacija iz članka 10. stavka 1.;
- (b) sadržaja po masi, volumenu ili broju jedinica unutarnjeg pakiranja ►C2 veterinarskog lijeka ◀;
- (c) upozorenja da se ►C2 veterinarski lijek ◀ mora čuvati izvan pogleda i dohvata djece;
- (d) upozorenja da je ►C2 veterinarski lijek ◀ namijenjen „samo za liječenje životinja”;
- (e) ne dovodeći u pitanje članak 14. stavak 4., preporuke da se pročita ►C2 uputa o lijeku ◀;
- (f) u slučaju homeopatskih ►C2 veterinarskih lijekova ◀, teksta „homeopatski ►C2 veterinarski lijek ◀”;
- (g) u slučaju ►C2 veterinarskih lijekova ◀ koji se neizdaju na veterinarski recept, indikacije ili indikacija;
- (h) broja odobrenja za stavljanje u promet.

2. Država članica može odlučiti da se, na vanjskom pakiranju ►C2 veterinarskog lijeka ◀ stavljenog na raspolaganje na njezinu državnom području, informacijama koje se zahtijevaju na temelju stavka 1. doda identifikacijski kod. Takav se kod može koristiti kao zamjena za broj odobrenja za stavljanje u promet iz stavka 1. točke (h).

3. Informacije iz stavka 1. ovog članka moraju biti napisane čitljivim i jasno razumljivim slovima ili u obliku kratica ili piktograma koji su uobičajeni u cijeloj Uniji, kako je navedeno u skladu s člankom 17. stavkom 2.

4. Ako ne postoji vanjsko pakiranje, sve informacije iz stavaka 1. i 2. navode se na unutarnjem pakiranju.

*Članak 12.***Označivanje malih jedinica unutarnjeg pakiranja ►C2 veterinarskih lijekova ◀**

1. Odstupajući od članka 10., jedinice unutarnjeg pakiranja koje su premale da bi u čitljivom obliku sadržavale informacije iz tog članka sadržavaju sljedeće informacije i nikakve druge informacije osim:

- (a) naziva ►C2 veterinarskog lijeka ◀;

**▼B**

- (b) kvantitativnih podataka za djelatne tvari;
  - (c) broja serije kojem prethodi riječ „Lot“;
  - (d) roka valjanosti napisanog u obliku: „mm/gggg“, kojem prethodi kratica „Exp.“.
2. Jedinice unutarnjeg pakiranja iz stavka 1. ovog članka moraju imati vanjsko pakiranje koje sadržava informacije koje se zahtijevaju u članku 11. stavcima 1., 2. i 3.

*Članak 13.***Dodatne informacije na unutarnjem pakiranju ili vanjskom pakiranju ►C2 veterinarskih lijekova ◄**

Odstupajući od članka 10. stavka 1., članka 11. stavka 1. i članka 12. stavka 1., države članice mogu na svom državnom području i na zahtjev podnositelja zahtjeva dopustiti podnositelju zahtjeva da na unutarnjem pakiranju ili vanjskom pakiranju ►C2 veterinarskog lijeka ◄ uključi dodatne korisne informacije koje su u skladu sa ►C2 sažetkom opisa svojstava lijeka ◄, a koje nisu oglašavanje ►C2 veterinarskog lijeka ◄.

*Članak 14.***►C2 Uputa o lijeku ◄ za ►C2 veterinarske lijekove ◄**

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet stavlja na raspolaganje ►C2 uputa o lijeku ◄ za svaki ►C2 veterinarski lijek ◄. ►C2 Uputa o lijeku ◄ sadržava barem sljedeće informacije:
- (a) naziv ili naziv trgovačkog društva i stalnu adresu ili registrirano sjedište nositelja odobrenja za stavljanje u promet te proizvođača i, ako je primjenjivo, predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje u promet;
  - (b) naziv ►C2 veterinarskog lijeka ◄, iza kojeg slijedi njegova jačina i farmaceutski oblik;
  - (c) kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari ili djelatnih tvari;
  - (d) ciljne vrste, doziranje za svaku vrstu, način i put primjene te, ako je potrebno, savjet za ispravnu primjenu;
  - (e) indikacije za primjenu;
  - (f) kontraindikacije i štetne događaje;
  - (g) ako je primjenjivo, karenciju, čak i ako je ona nula;
  - (h) posebne mjere čuvanja, ako postoje;
  - (i) informacije važne za neškodljivost ili zaštitu zdravlja, uključujući sve posebne mjere opreza u vezi s primjenom i sva druga upozorenja;
  - (j) informacije o sustavima za prikupljanje iz članka 117. koje se odnose na dotični ►C2 veterinarski lijek ◄;
  - (k) broj odobrenja za stavljanje u promet;
  - (l) podatke za kontakt nositelja odobrenja za stavljanje u promet ili, ovisno u slučaju, njegova predstavnika kako bi se mogle prijaviti sumnje na štetne događaje;
  - (m) klasifikaciju ►C2 veterinarskog lijeka ◄, kako je navedeno u članku 34.

**▼B**

2. ►C2 Uputa o lijeku ◀ može sadržavati dodatne informacije u vezi s distribucijom, posjedovanjem ili bilo kojim nužnim mjerama opreza u skladu s odobrenjem za stavljanje u promet, pod uvjetom da te informacije nisu promotivne prirode. Te se dodatne informacije navode u ►C2 uputi o lijeku ◀ na način da su jasno odijeljene od informacija iz stavka 1.

3. ►C2 Uputa o lijeku ◀ mora biti napisana i oblikovana tako da bude čitljiva, jasna i razumljiva, uz uporabu izraza koji su razumljivi široj javnosti. Države članice mogu odlučiti da će biti dostupna na papiru ili elektronički ili u oba oblika.

4. Odstupajući od stavka 1., informacije koje se zahtijevaju u skladu s ovim člankom alternativno se mogu pružiti na pakiranju ►C2 veterinarskog lijeka ◀.

## Članak 15.

**▼C2****Opći zahtjev u pogledu informacija o lijeku****▼B**

Informacije navedene u člancima od 10. do 14. moraju biti u skladu sa ►C2 sažetkom opisa svojstava lijeka ◀ kako je utvrđeno u članku 35.

## Članak 16.

**►C2 Uputa o lijeku ◀ za registrirane homeopatske ►C2 veterinarske lijekove ◀**

Odstupajući od članka 14. stavka 1., ►C2 uputa o lijeku ◀ za homeopatski ►C2 veterinarski lijek ◀ registriran u skladu s člankom 86. sadržava barem sljedeće informacije:

- (a) znanstveni naziv izvorne tinkture ili tinktura (*stock*) iza kojeg se navodi stupanj razrjeđenja, upotrebljavajući simbole Europske farmakopeje ili, ako oni ne postoje, simbole farmakopeja koje se službeno upotrebljavaju u državama članicama;
- (b) naziv ili naziv trgovačkog društva i stalnu adresu ili registrirano sjedište nositelja registracije te, prema potrebi, proizvođača;
- (c) način primjene i, ako je potrebno, put primjene;
- (d) farmaceutski oblik;
- (e) posebne mjere čuvanja, ako postoje;
- (f) ciljne vrste i, prema potrebi, dozu za svaku takvu vrstu;
- (g) posebno upozorenje za homeopatski ►C2 veterinarski lijek ◀, ako je potrebno;
- (h) broj registracije;
- (i) karenciju, ako je primjenjivo;
- (j) tekst „homeopatski ►C2 veterinarski lijek ◀”.

**▼B***Članak 17.***Provedbene ovlasti u vezi s ovim odjeljkom**

1. Komisija prema potrebi provedbenim aktima utvrđuje jedinstvena pravila o identifikacijskom kodu iz članka 10. stavka 3. i članka 11. stavka 2. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.
2. Komisija provedbenim aktima donosi popis kratica i piktograma zajedničkih za cijelu Uniju koje treba upotrebljavati za potrebe članka 10. stavka 2. i članka 11. stavka 3. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.
3. Komisija provedbenim aktima utvrđuje jedinstvena pravila o veličini malih jedinica unutarnjeg pakiranja iz članka 12. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

## Odjeljak 5.

**Posebni zahtjevi za generičke, hibridne i kombinirane veterinarsko-medicinske proizvode te za zahtjeve koji se temelje na informiranom pristanku i bibliografskim podacima***Članak 18.***Generički ►C2 veterinarski lijekovi ◀**

1. Odstupajući od članka 8. stavka 1. točke (b), zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet generičkog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ ne mora sadržavati dokumentaciju o neškodljivosti i djelotvornosti ako su ispunjeni svi sljedeći uvjeti:
  - (a) ispitivanjima bioraspoloživosti utvrđena je bioekvivalencija generičkog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ s referentnim ►C2 veterinarskim lijekom ◀ ili je dano opravdanje zašto takva ispitivanja nisu provedena;
  - (b) zahtjev ispunjava zahtjeve koji su utvrđeni u Prilogu II.;
  - (c) podnositelj zahtjeva dokaže da se zahtjev odnosi na generički ►C2 veterinarski lijek ◀ referentnog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ za koji je razdoblje zaštite tehničke dokumentacije, utvrđeno u člancima 39. i 40., isteklo ili treba isteći za manje od dvije godine;
2. Ako se djelatna tvar generičkog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ sastoji od soli, estera, etera, izomera, mješavina izomera, kompleksa i derivata koji su drukčiji od onih u djelatnoj tvari upotrijebljenoj u referentnom ►C2 veterinarskom lijeku ◀, smatra se da

**▼B**

je jednaka djelatnoj tvari upotrijebljenoj u referentnom ►C2 veterinarskom lijeku ◀, osim ako se znatno razlikuje u svojstvima u pogledu neškodljivosti ili djelotvornosti. Ako se znatno razlikuje u tim svojstvima, podnositelj zahtjeva dostavlja dodatne informacije kako bi dokazao neškodljivost ili djelotvornost različitih soli, estera ili derivata odobrene djelatne tvari referentnog ►C2 veterinarskog lijeka ◀.

3. Ako se predstave različiti oralni farmaceutski oblici generičkog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ s neposrednim otpuštanjem, oni se smatraju istim farmaceutskim oblikom.

4. Ako referentni ►C2 veterinarski lijek ◀ nije odobren u državi članici u kojoj se podnosi zahtjev za generički ►C2 veterinarski lijek ◀ ili ako se zahtjev podnosi u skladu s člankom 42. stavkom 4. u slučaju kada je referentni ►C2 veterinarski lijek ◀ odobren u nekoj državi članici, podnositelj zahtjeva u svojem zahtjevu navodi državu članicu u kojoj je odobren referentni ►C2 veterinarski lijek ◀.

5. Nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, mogu zatražiti informacije o referentnom ►C2 veterinarskom lijeku ◀ od nadležnog tijela države članice u kojoj je odobren. Te se informacije šalju strani koja ih je zatražila u roku od 30 dana od primitka zahtjeva.

6. Sažetak opisa svojstava generičkog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ mora biti u osnovi sličan sažetku opisa svojstava referentnog ►C2 veterinarskog lijeka ◀. Međutim, taj se zahtjev ne primjenjuje na one dijelove sažetka opisa svojstava referentnog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ koji se odnose na indikacije ili farmaceutske oblike koji su u vrijeme odobravanja generičkog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ još uvijek zaštićeni patentnim pravom.

7. Nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, mogu zahtijevati od podnositelja zahtjeva da dostavi podatke o sigurnosti u pogledu rizika koje generički ►C2 veterinarski lijek ◀ može predstavljati za okoliš ako je odobrenje za stavljanje u promet za referentni ►C2 veterinarski lijek ◀ izdano prije 1. listopada 2005.

*Članak 19.***Hibridni ►C2 veterinarski lijekovi ◀**

1. Odstupajući od članka 18. stavka 1., rezultati odgovarajućih pretkliničkih ispitivanja ili kliničkih ispitivanja zahtijevaju se ako ►C2 veterinarski lijek ◀ nema sva svojstva generičkog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ zbog jednog od sljedećih razloga ili više njih:



**▼B**

- (a) djelatna tvar ili djelatne tvari, indikacije za primjenu, jačina, farmaceutski oblik ili put primjene generičkog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ promijenjeni su u usporedbi s referentnim ►C2 veterinarskim lijekom ◀;
  - (b) ispitivanja biorasploživosti ne mogu se upotrijebiti za dokazivanje bioekvivalencije s referentnim ►C2 veterinarskim lijekom ◀; ili
  - (c) postoje razlike u sirovinama ili procesima proizvodnje biološkog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ i referentnog biološkog ►C2 veterinarskog lijeka ◀.
2. Pretklinička ispitivanja ili klinička ispitivanja hibridnog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ mogu se provesti na serijama referentnog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ odobrenog u Uniji ili u trećoj zemlji.

Podnositelj zahtjeva dokazuje da je referentni ►C2 veterinarski lijek ◀ odobren u trećoj zemlji u skladu sa zahtjevima jednakovrijednima onima koji su utvrđeni u Uniji za referentni ►C2 veterinarski lijek ◀ te da su oni toliko vrlo slični da ih se može zamijeniti u kliničkim ispitivanjima.

*Članak 20.***Kombinirani ►C2 veterinarski lijekovi ◀**

Odstupajući od članka 8. stavka 1. točke (b), u slučaju ►C2 veterinarskih lijekova ◀ koji sadržavaju djelatne tvari koje se upotrebljavaju u sastavu odobrenih ►C2 veterinarskih lijekova ◀ nije potrebno dostaviti podatke o neškodljivosti i djelotvornosti za svaku pojedinačnu djelatnu tvar.

*Članak 21.***Zahtjev koji se temelji na informiranom pristanku**

Odstupajući od članka 8. stavka 1. točke (b), od podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje ►C2 veterinarskog lijeka ◀ u promet ne zahtijeva se dostavljanje tehničke dokumentacije o kakvoći, neškodljivosti i djelotvornosti ako taj podnositelj zahtjeva dokaže, u obliku odobrenja za pristup, da mu je dopušteno koristiti se takvom dokumentacijom podnesenom u vezi s već odobrenim ►C2 veterinarskim lijekom ◀.

*Članak 22.***Zahtjev koji se temelji na bibliografskim podacima**

1. Odstupajući od članka 8. stavka 1. točke (b), od podnositelja zahtjeva ne zahtijeva se dostavljanje dokumentacije o neškodljivosti i djelotvornosti ako taj podnositelj zahtjeva dokaže da su djelatne tvari ►C2 veterinarskog lijeka ◀ u provjerenoj veterinarskoj uporabi u Uniji već najmanje deset godina te da su dokazano djelotvorne i imaju prihvatljivu razinu neškodljivosti.

2. Zahtjev mora ispunjavati zahtjeve utvrđene u Prilogu II.

**▼B**

## Odjeljak 6.

**Odobrenja za stavljanje u promet za ograničeno tržište i u iznimnim okolnostima***Članak 23.***Zahtjevi za ograničena tržišta**

1. Odstupajući od članka 8. stavka 1. točke (b), od podnositelja zahtjeva ne zahtijeva se dostavljanje sveobuhvatne dokumentacije o neškodljivosti ili djelotvornosti koja se zahtijeva u skladu s Prilogom II. ako su ispunjeni svi sljedeći uvjeti:

- (a) korist za zdravlje životinja ili javno zdravlje od toga što će ► **C2** veterinarski lijek ◀ biti na raspolaganju na tržištu veća je od rizika svojstvenog činjenici da određena dokumentacija nije dostavljena;
- (b) podnositelj zahtjeva dostavio je dokaze da je ► **C2** veterinarski lijek ◀ namijenjen ograničenom tržištu.

2. Ako je odobrenje za stavljanje ► **C2** veterinarskog lijeka ◀ u promet izdano u skladu s ovim člankom, u ► **C2** sažetku opisa svojstava lijeka ◀ jasno se navodi da je zbog nedostataka sveobuhvatnih podataka o neškodljivosti ili djelotvornosti provedena samo ograničena ocjena neškodljivosti ili djelotvornosti.

*Članak 24.***Valjanost odobrenja za stavljanje u promet za ograničeno tržište i postupak njegova ponovnog razmatranja**

1. Odstupajući od članka 5. stavka 2., odobrenje za stavljanje u promet za ograničeno tržište vrijedi za razdoblje od pet godina.

2. Prije isteka petogodišnjeg razdoblja valjanosti iz stavka 1. ovog članka odobrenja za stavljanje u promet za ograničeno tržište koja su izdana u skladu s člankom 23. ponovno se razmatraju na osnovi zahtjeva nositelja tog odobrenja za stavljanje u promet. Taj zahtjev mora uključivati ažuriranu procjenu koristi i rizika.

3. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet za ograničeno tržište podnosi zahtjev za ponovno razmatranje nadležnom tijelu koje je izdalo odobrenje ili Agenciji, ovisno o slučaju, najmanje šest mjeseci prije isteka petogodišnjeg razdoblja valjanosti iz stavka 1. ovog članka. Zahtjev za ponovno razmatranje ograničuje se na dokazivanje da su uvjeti iz članka 23. stavka 1. i dalje ispunjeni.

4. Kada se podnese zahtjev za ponovno razmatranje, odobrenje za stavljanje u promet za ograničeno tržište ostaje valjano sve dok nadležno tijelo ili Komisija, ovisno o slučaju, ne donesu odluku o zahtjevu.

5. Nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, ocjenjuju zahtjeve za ponovno razmatranje i produljenje valjanosti odobrenja za stavljanje u promet.

Na osnovi te ocjene, ako omjer koristi i rizika ostane pozitivan, nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, produljuje razdoblje valjanosti odobrenja za stavljanje u promet za dodatna razdoblja od pet godina.

**▼B**

6. Nadležno tijelo ili Komisija, ovisno o slučaju, mogu za ►C2 veterinarski lijek ◄ koji je odobren za ograničeno tržište u svakom trenutku izdati odobrenje za stavljanje u promet koje je valjano na neograničeno razdoblje, pod uvjetom da nositelj odobrenja za stavljanje u promet za ograničeno tržište dostavi podatke o neškodljivosti ili djelotvornosti iz članka 23. stavka 1. koji nedostaju.

*Članak 25.***Zahtjevi u iznimnim okolnostima**

Odstupajući od članka 8. stavka 1. točke (b), u iznimnim okolnostima povezanim sa zdravljem životinja ili javnim zdravljem, podnositelj zahtjeva može podnijeti zahtjev koji ne ispunjava sve zahtjeve iz te točke za koji je korist za zdravlje životinja ili javno zdravlje od toga što će dotični ►C2 veterinarski lijek ◄ biti odmah na raspolaganju na tržištu veća od rizika svojstvenog činjenici da nije dostavljena određena dokumentacija o kakvoći, neškodljivosti ili djelotvornosti. U takvom slučaju podnositelj zahtjeva mora dokazati da zbog objektivnih i provjerljivih razloga nije moguće dostaviti određenu dokumentaciju o kakvoći, neškodljivosti ili djelotvornosti koja se zahtijeva u skladu s Prilogom II.

*Članak 26.***Uvjeti odobrenja za stavljanje u promet u iznimnim okolnostima**

1. U iznimnim okolnostima iz članka 25. odobrenje za stavljanje u promet može se izdati ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet ispunjava jedan od sljedećih zahtjeva ili više njih:

- (a) zahtjev da se uvedu uvjeti ili ograničenja, posebno u odnosu na neškodljivost ►C2 veterinarskog lijeka ◄;
- (b) zahtjev da se nadležna tijela ili Agencija, ovisno o slučaju, obavijeste o svakom štetnom događaju povezanom s primjenom ►C2 veterinarskog lijeka ◄;
- (c) zahtjev da se provedu ispitivanja nakon dobivanja odobrenja.

2. Ako je odobrenje za stavljanje ►C2 veterinarskog lijeka ◄ u promet izdano u skladu s ovim člankom, u ►C2 sažetku opisa svojstava lijeka ◄ jasno se navodi da je zbog nedostataka sveobuhvatnih podataka o kakvoći, neškodljivosti ili djelotvornosti provedena samo ograničena ocjena kakvoće, neškodljivosti ili djelotvornosti.

*Članak 27.***Valjanost odobrenja za stavljanje u promet u iznimnim okolnostima i postupak njegova ponovnog razmatranja**

1. Odstupajući od članka 5. stavka 2., odobrenje za stavljanje u promet u iznimnim okolnostima vrijedi za razdoblje od godinu dana.

2. Prije isteka jednogodišnjeg razdoblja valjanosti iz stavka 1. ovog članka odobrenja za stavljanje u promet izdana u skladu s člancima 25. i 26. ponovno se razmatraju na osnovi zahtjeva nositelja tog odobrenja za stavljanje u promet. Taj zahtjev mora uključivati ažuriranu procjenu koristi i rizika.

**▼B**

3. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u iznimnim okolnostima podnosi zahtjev za ponovno razmatranje nadležnom tijelu koje je izdalo odobrenje ili Agenciji, ovisno o slučaju, najmanje tri mjeseca prije isteka jednogodišnjeg razdoblja valjanosti iz stavka 1. U zahtjevu za ponovno razmatranje dokazuje se da su iznimne okolnosti povezane sa zdravljem životinja ili javnim zdravljem i dalje na snazi.

4. Kada se podnese zahtjev za ponovno razmatranje, odobrenje za stavljanje u promet ostaje valjano sve dok nadležno tijelo ili Komisija, ovisno o slučaju, ne donesu odluku o zahtjevu.

5. Nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, ocjenjuju zahtjev.

Na osnovi te ocjene, ako omjer koristi i rizika ostane pozitivan, nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, produljuje razdoblje valjanosti odobrenja za stavljanje u promet za godinu dana.

6. Nadležno tijelo ili Komisija, ovisno o slučaju, mogu za ►**C2** veterinarski lijek ◀ koji je odobren u skladu s člancima 25. i 26. u svakom trenutku izdati odobrenje za stavljanje u promet koje je valjano na neograničeno razdoblje, pod uvjetom da nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavi podatke o kakvoći, neškodljivosti ili djelotvornosti iz članka 25. koji nedostaju.

## Odjeljak 7.

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

#### Članak 28.

#### **Razmatranje zahtjeva**

1. Nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, kojima je podnesen zahtjev u skladu s člankom 6.:

- (a) provjeravaju ispunjavaju li podneseni podaci zahtjeve utvrđene u članku 8;
- (b) ocjenjuju ►**C2** veterinarski lijek ◀ s obzirom na dostavljenu dokumentaciju o kakvoći, neškodljivosti i djelotvornosti.
- (c) sastavljaju zaključak o omjeru koristi i rizika za ►**C2** veterinarski lijek ◀.

2. Tijekom postupka razmatranja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se sastoje od genetski modificiranih organizama, kako je navedeno u članku 8. stavku 5. ove Uredbe, Agencija provodi potrebna savjetovanja s tijelima koja su Unija ili države članice osnovale u skladu s Direktivom 2001/18/EZ.

**▼B***Članak 29.***Zahtjevi laboratorijima tijekom razmatranja zahtjeva**

1. Nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, koji razmatraju zahtjev mogu zatražiti od podnositelja zahtjeva da dostavi referentnom laboratoriju Europske unije, službenom laboratoriju za kontrolu lijekova ili laboratoriju koji je za tu svrhu odredila država članica uzorke koji su potrebni kako bi se:

- (a) ispitati ►C2 veterinarski lijek ◄, njegovi ishodišni materijali i, ako je to potrebno, njegovi međuproizvodi ili druge sastavne tvari, kako bi se osiguralo da su metode kontrole kojima se koristio proizvođač i koje su opisane u dokumentaciji priloženoj zahtjevu zadovoljavajuće;
- (b) provjerilo, u slučaju ►C2 veterinarskih lijekova ◄ namijenjenih za životinje koje se koriste za proizvodnju hrane, je li analitička metoda detekcije koju je predložio podnositelj zahtjeva za potrebe testova deplecije rezidua zadovoljavajuća i prikladna za uporabu u svrhu otkrivanja prisutnosti razina rezidua, posebno onih koje premašuju najvišu dopuštenu raznu farmakološki djelatne tvari koju je Komisija utvrdila u skladu s Uredbom (EZ) br. 470/2009, i za potrebe službenih kontrola životinja i proizvoda životinjskog podrijetla u skladu s Uredbom (EU) 2017/625.

2. Rokovi utvrđeni u člancima 44, 47., 49., 52. i 53. ne teku dok se ne dostave uzorci zatraženi u skladu sa stavkom 1. ovog članka.

*Članak 30.***Informacije o proizvođačima u trećim zemljama**

Nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, kojima je podnesen zahtjev u skladu s člankom 6. postupkom utvrđenim u člancima 88., 89. i 90. utvrđuju mogu li proizvođači ►C2 veterinarskih lijekova ◄ iz trećih zemalja proizvoditi dotični ►C2 veterinarski lijek ◄ ili provoditi kontrolna ispitivanja u skladu s metodama koje su opisane u dokumentaciji priloženoj zahtjevu u skladu s člankom 8. stavkom 1. Nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, mogu od relevantnog nadležnog tijela zatražiti da iznese informacije kojima se potvrđuje da proizvođači ►C2 veterinarskih lijekova ◄ mogu provoditi aktivnosti iz ovog članka.

*Članak 31.***Dodatne informacije od podnositelja zahtjeva**

Nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, kojima je podnesen zahtjev u skladu s člankom 6. obavješćuju podnositelja zahtjeva o tome je li dokumentacija koja je priložena zahtjevu nedostatna. Nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, zahtijevaju od podnositelja zahtjeva da dostavi dodatne informacije u zadanom roku. U takvom slučaju rokovi utvrđeni u člancima 44., 47., 49., 52. i 53. ne teku dok se ne dostave dodatne informacije.

**▼B***Članak 32.***Povlačenje zahtjeva**

1. Podnositelj zahtjeva može povući zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet koji je podnio nadležnom tijelu ili Agenciji, ovisno o slučaju, bilo kada prije donošenja odluke iz članka 44., 47., 49., 52. ili 53.
2. Ako podnositelj zahtjeva povuče zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet koji je podnio nadležnom tijelu ili Agenciji, ovisno o slučaju, i ako to učini prije dovršetka razmatranja zahtjeva kako je navedeno u članku 28., podnositelj zahtjeva priopćuje razloge za takvo povlačenje nadležnom tijelu ili Agenciji, ovisno o slučaju, kojima je podnio zahtjev u skladu s člankom 6.
3. Nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, objavljuju informacije da je zahtjev povučen, zajedno s izvješćem ili mišljenjem, ovisno o slučaju, ako je ono već sastavljeno, nakon brisanja poslovno povjerljivih informacija.

*Članak 33.***Ishod ocjenjivanja**

1. Nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, koji razmatraju zahtjev u skladu s člankom 28. pripremaju izvješće o ocjeni odnosno mišljenje. U slučaju pozitivne ocjene, izvješće o ocjeni ili mišljenje uključuju sljedeće:
  - (a) ► **C2** sažetak opisa svojstava lijeka ◀, koji sadržava podatke utvrđene u članku 35.;
  - (b) podatke o svim uvjetima ili ograničenjima koje je potrebno odrediti u odnosu na opskrbu ili neškodljivu i djelotvornu primjenu dotičnog ► **C2** veterinarskog lijeka ◀, uključujući klasifikaciju ► **C2** veterinarskog lijeka ◀ u skladu s člankom 34.;
  - (c) tekst označivanja i ► **C2** upute o lijeku ◀ iz članaka od 10. do 14.
2. U slučaju negativne ocjene izvješće o ocjeni ili mišljenje iz stavka 1. sadržavaju obrazloženje zaključaka.

*Članak 34.***Klasifikacija ► **C2** veterinarskog lijeka ◀**

1. Nadležno tijelo ili Komisija, ovisno o slučaju, koji izdaju odobrenje za stavljanje u promet kako je navedeno u članku 5. stavku 1. klasificiraju sljedeće ► **C2** veterinarske lijekove ◀ u skupinu onih koji se izdaju na veterinarski recept:
  - (a) ► **C2** veterinarske lijekove ◀ koji sadržavaju opojne droge ili psihotropne tvari, ili tvari koje se često koriste pri ilegalnoj proizvodnji tih droga ili tvari, uključujući one koje su obuhvaćene Jedinštvom konvencijom Ujedinjenih naroda o opojnim drogama iz 1961., kako je izmijenjena Protokolom iz 1972., Konvencijom Ujedinjenih naroda o psihotropnim tvarima iz 1971., Konvencijom Ujedinjenih naroda protiv nezakonite trgovine opojnim drogama i psihotropnim tvarima iz 1988. ili zakonodavstvom Unije o prekursorima za droge;

**▼B**

- (b) ►C2 veterinarske lijekove ◀ namijenjene životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane;
- (c) antimikrobne ►C2 veterinarske lijekove ◀;
- (d) ►C2 veterinarske lijekove ◀ koji su namijenjeni liječenju patoloških procesa za koje je nužno postavljanje prethodne točne dijagnoze ili čija primjena može izazvati učinke koji sprečavaju ili utječu na naknadno dijagnosticiranje ili terapijske mjere;
- (e) ►C2 veterinarske lijekove ◀ koji se koriste za eutanaziranje životinja;
- (f) ►C2 veterinarske lijekove ◀ koji sadržavaju djelatnu tvar koja je manje od pet godina odobrena u Uniji;
- (g) imunološke ►C2 veterinarske lijekove ◀;
- (h) ne dovodeći u pitanje Direktivu Vijeća 96/22/EZ <sup>(5)</sup>, ►C2 veterinarske lijekove ◀ koji sadržavaju djelatne tvari hormonskog ili tireostatskog učinka ili beta-agoniste.

2. Neovisno o stavku 1. ovog članka, nadležno tijelo ili Komisija, ovisno o slučaju, mogu klasificirati ►C2 veterinarski lijek ◀ u skupinu onih koji se izdaju na veterinarski recept ako se on prema nacionalnom pravu klasificira kao opojna droga ili ako su u ►C2 sažetku opisa svojstava lijeka ◀ iz članka 35. navedene posebne mjere opreza.

3. Odstupajući od stavka 1., nadležno tijelo ili Komisija, ovisno o slučaju, mogu, uz iznimku ►C2 veterinarskih lijekova ◀ iz stavka 1. točaka (a), (c), (e) i (h), klasificirati ►C2 veterinarski lijek ◀ u skupinu onih koji se ne izdaju na veterinarski recept ako su ispunjeni svi sljedeći uvjeti:

- (a) primjena ►C2 veterinarskog lijeka ◀ ograničena je na farmaceutske oblike koji ne zahtijevaju neko posebno znanje ili stručnost pri primjeni proizvoda;
- (b) ►C2 veterinarski lijek ◀ ne predstavlja izravan ili neizravan rizik, čak i ako se primjenjuje nestručno, za životinju ili životinje koje se liječi ili za druge životinje, za osobu koja ga primjenjuje ili za okoliš;
- (c) sažetak opisa svojstava ►C2 veterinarskog lijeka ◀ ne sadržava upozorenja o potencijalnim ozbiljnim štetnim događajima koji proi­zlaze iz pravilne primjene;
- (d) prethodno nije bilo prijavljivanja učestalih štetnih događaja povezanih s ►C2 veterinarskim lijekom ◀ ili s bilo kojim drugim proizvodom koji sadržava istu djelatnu tvar;
- (e) ►C2 sažetak opisa svojstava lijeka ◀ ne upućuje na kontraindikacije povezane s primjenom dotičnog proizvoda u kombinaciji s drugim ►C2 veterinarskim lijekovima ◀ koji se obično izdaju bez recepta;

<sup>(5)</sup> Direktiva Vijeća 96/22/EZ od 29. travnja 1996. o zabrani primjene određenih tvari hormonskog ili tireostatskog učinka i beta-agonista na farmakim životinjama i stavljanju izvan snage direktiva 81/602/EEZ, 88/146/EEZ i 88/299/EEZ (SL L 125, 23.5.1996., str. 3.).

**▼ B**

- (f) nema rizika za javno zdravlje u pogledu rezidua u hrani dobivenoj od liječenih životinja, čak i ako se ►**C2** veterinarski lijek ◀ nestručno primjenjuje;
- (g) nema rizika za javno zdravlje ili zdravlje životinja zbog razvijanja rezistencije na tvari, čak i ako se ►**C2** veterinarski lijek ◀ koji sadržava takve tvari nepravilno primjenjuje.

*Članak 35.***▼ C2****Sažetak opisa svojstava lijeka****▼ B**

1. ►**C2** Sažetak opisa svojstava lijeka ◀ iz članka 33. stavka 1. točke (a) sadržava, niže navedenim redoslijedom, sljedeće informacije:

- (a) naziv ►**C2** veterinarskog lijeka ◀ iza kojeg slijedi njegova jačina i farmaceutski oblik ili, ako je primjenjivo, popis naziva ►**C2** veterinarskog lijeka ◀ kako su odobreni u različitim državama članicama;
  - (b) kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari ili djelatnih tvari i kvalitativni sastav pomoćnih tvari i drugih sastojaka, navodeći njihov uobičajeni naziv ili kemijski opis i njihov kvantitativni sastav, ako su te informacije bitne za pravilnu primjenu ►**C2** veterinarskog lijeka ◀;
  - (c) kliničke podatke:
    - i. ciljne vrste;
    - ii. indikacije za primjenu za sve ciljne vrste;
    - iii. kontraindikacije;
    - iv. posebna upozorenja;
    - v. posebne mjere opreza prilikom primjene, uključujući osobito posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu kod ciljnih vrsta, posebne mjere opreza koje treba poduzeti osoba koja primjenjuje ►**C2** veterinarski lijek ◀ na životinjama i posebne mjere opreza za zaštitu okoliša;
    - vi. učestalost i ozbiljnost štetnih događaja;
    - vii. primjenu tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja;
- ▼ C2**
- viii. međudjelovanja s drugim lijekovima i druge oblike međudjelovanja;
- ▼ B**
- ix. putove primjene i doziranje;
  - x. simptome predoziranja te, kada je primjenjivo, hitne postupke i antidote u slučaju predoziranja;
  - xi. posebna ograničenja za primjenu;



**▼B**

xii. posebne uvjete primjene, uključujući ograničenja primjene antimikrobnih i antiparazitskih ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ kako bi se ograničio rizik razvoja rezistencije;

xiii. ako je primjenjivo, razdoblja karencije, čak i ako su ona nula;

(d) farmakološke podatke:

i. Anatomsko-terapijsko-kemijsku klasifikaciju („ATC klasifikacija ►**C2** veterinarskih lijekova ◀”);

ii. farmakodinamiku;

iii. farmakokinetiku;

U slučaju imunološkog ►**C2** veterinarskog lijeka ◀, umjesto podtočaka i., ii. i iii., imunološke informacije;

(e) farmaceutske podatke:

i. glavne inkompatibilnosti;

**▼C2**

ii. rok valjanosti, prema potrebi i nakon rekonstitucije lijeka ili nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja;

**▼B**

iii. posebne mjere predostrožnosti za čuvanje;

iv. vrstu i sastav unutarnjeg pakiranja;

v. zahtjev da se za zbrinjavanje neiskorištenih ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ ili otpada nastalog primjenom takvih proizvoda koristi program vraćanja proizvoda i, prema potrebi, dodatne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja opasnog otpada koji predstavljaju neiskorišteni ►**C2** veterinarski lijekovi ◀ ili otpad nastao primjenom takvih proizvoda;

(f) naziv nositelja odobrenja za stavljanje u promet;

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

(h) datum prvog odobrenja za stavljanje u promet;

(i) datum zadnje revizije ►**C2** sažetka opisa svojstava lijeka ◀;

(j) ako je primjenjivo, za ►**C2** veterinarske lijekove ◀ iz članka 23. ili članka 25., sljedeću izjavu:

i. „odobrenje za stavljanje u promet izdano za ograničeno tržište te se stoga ocjena temelji na posebno prilagođenim zahtjevima u pogledu dokumentacije”; ili

ii. „odobrenje za stavljanje u promet u iznimnim okolnostima te se stoga ocjena temelji na posebno prilagođenim zahtjevima u pogledu dokumentacije”.

(k) informacije o sustavima za prikupljanje iz članka 117. koje se odnose na dotični ►**C2** veterinarski lijek ◀;

(l) klasifikaciju ►**C2** veterinarskog lijeka ◀ kako je navedeno u članku 34. za svaku državu članicu u kojoj je odobren.

**▼B**

2. U slučaju generičkih ►C2 veterinarskih lijekova ◀ mogu se izostaviti dijelovi sažetka opisa svojstava referentnog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ koji se odnose na indikacije ili farmaceutske oblike koji su u trenutku stavljanja u promet generičkog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ zaštićeni patentnim pravom u državi članici.

*Članak 36.***Odluke o izdavanju odobrenja za stavljanje u promet**

1. Odluke o izdavanju odobrenja za stavljanje u promet iz članka 5. stavka 1. donose se na temelju dokumenata pripremljenih u skladu s člankom 33. stavkom 1. i u noj se navode svi uvjeti povezani sa stavljanjem u promet ►C2 veterinarskog lijeka ◀ te ►C2 sažetak opisa svojstava lijeka ◀ („uvjeti odobrenja za stavljanje u promet”).

2. Ako se zahtjev odnosi na antimikrobni ►C2 veterinarski lijek ◀, nadležno tijelo ili Komisija, ovisno o slučaju, mogu zahtijevati od nositelja odobrenja za stavljanje u promet da provede ispitivanja nakon dobivanja odobrenja kako bi se osiguralo da omjer koristi i rizika ostane pozitivan s obzirom na mogući razvoj antimikrobne rezistencije.

*Članak 37.***Odluke o odbijanju odobrenja za stavljanje u promet**

1. Odluke o odbijanju odobrenja za stavljanje u promet iz članka 5. stavka 1. donose se na temelju dokumenata pripremljenih u skladu s člankom 33. stavkom 1. te su propisno opravdane i uključuju razloge za odbijanje.

2. Odobrenje za stavljanje u promet odbija se ako je ispunjen bilo koji od sljedećih uvjeta:

- (a) zahtjev nije u skladu s ovim poglavljem;
- (b) omjer koristi i rizika ►C2 veterinarskog lijeka ◀ je negativan;
- (c) podnositelj zahtjeva nije dostavio dostatne informacije o kakvoći, neškodljivosti ili djelotvornosti ►C2 veterinarskog lijeka ◀;
- (d) ►C2 veterinarski lijek ◀ je antimikrobni ►C2 veterinarski lijek ◀ namijenjen za primjenu kao pospješivač rasta liječenih životinja ili za povećanje prinosa kod liječenih životinja;
- (e) predložena karenција nije dovoljno duga da bi osigurala sigurnost hrane ili je nedostavno potkrijepljena;
- (f) rizik za javno zdravlje u slučaju razvoja antimikrobne rezistencije ili antiparazitske rezistencije veći je od koristi koje ►C2 veterinarski lijek ◀ ima za zdravlje životinja;

**▼B**

- (g) podnositelj zahtjeva nije pružio dovoljno dokaza o djelotvornosti što se tiče ciljnih vrsta;
  - (h) kvalitativni i kvantitativni sastav ►**C2** veterinarskog lijeka ◀ ne odgovara onome koji je naveden u zahtjevu;
  - (i) rizici za javno zdravlje ili zdravlje životinja ili za okoliš nisu dovoljno uzeti u obzir; ili
  - (j) djelatna tvar u ►**C2** veterinarskom lijeku ◀ ispunjava kriterije da bi se smatrala postojanom, bioakumulativnom i otrovnom ili vrlo postojanom i vrlo bioakumulativnom tvari, a ►**C2** veterinarski lijek ◀ namijenjen je za primjenu na životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, osim ako se dokaže da je djelatna tvar nužna za sprečavanje ili kontrolu ozbiljnog rizika po zdravlje životinja.
3. Odobrenje za stavljanje u promet antimikrobnog ►**C2** veterinarskog lijeka ◀ odbija se ako je antimikrobik namijenjen isključivo za liječenje određenih infekcija kod ljudi kako je predviđeno u stavku 5.
4. Komisija donosi delegirane akte u skladu s člankom 147. radi dopune ove Uredbe uspostavljanjem kriterija za određivanje antimikrobika namijenjenih isključivo za liječenje određenih infekcija kod ljudi kako bi se očuvala djelotvornost tih antimikrobika.
5. Komisija provedbenim aktima određuje antimikrobike ili skupine antimikrobika namijenjenih isključivo za liječenje određenih infekcija kod ljudi. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.
6. Komisija pri donošenju akata iz stavaka 4. i 5. uzima u obzir znanstveno mišljenje Agencije, EFSA-e i drugih relevantnih agencija Unije.

## Odjeljak 8.

**Zaštita tehničke dokumentacije**

## Članak 38.

**Zaštita tehničke dokumentacije**

1. Ne dovodeći u pitanje zahtjeve i obveze utvrđene Direktivom 2010/63/EU, na tehničku dokumentaciju o kakvoći, neškodljivosti i djelotvornosti koja je izvorno bila dostavljena radi dobivanja ili izmjene odobrenja za stavljanje u promet ne smiju se pozivati drugi podnositelji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet ►**C2** veterinarskog lijeka ◀, osim ako:
- (a) je isteklo razdoblje zaštite tehničke dokumentacije kako je utvrđeno u člancima 39. i 40. ove Uredbe ili treba isteći za manje od dvije godine;
  - (b) su podnositelji zahtjeva dobili pisanu suglasnost u obliku odobrenja za pristup u pogledu te dokumentacije.
2. Zaštita tehničke dokumentacije kako je navedeno u stavku 1. („zaštita tehničke dokumentacije”) primjenjuje se i u državama članicama u kojima ►**C2** veterinarski lijek ◀ nije odobren ili više nije odobren.

**▼B**

3. Za potrebe primjene pravila o zaštiti tehničke dokumentacije, odobrenje za stavljanje u promet ili izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet koji se od odobrenja za stavljanje u promet prethodno izdanog istom nositelju odobrenja za stavljanje u promet razlikuju samo u pogledu ciljnih vrsta, jačina, farmaceutskih oblika, putova primjene ili vrsta pakiranja smatraju se istim odobrenjem za stavljanje u promet kao što je ono koje je prethodno izdano istom nositelju odobrenja za stavljanje u promet.

*Članak 39.***Razdoblja zaštite tehničke dokumentacije**

1. Razdoblje zaštite tehničke dokumentacije traje:

- (a) deset godina za ►**C2** veterinarske lijekove ◀ za goveda, ovce za proizvodnju mesa, svinje, piliće, pse i mačke;
- (b) 14 godina za antimikrobne ►**C2** veterinarske lijekove ◀ za goveda, ovce za proizvodnju mesa, svinje, piliće, pse i mačke koji sadržavaju antimikrobnu djelatnu tvar koja nije bila djelatna tvar u ►**C2** veterinarskom lijeku ◀ odobrenom u Uniji na datum podnošenja zahtjeva;
- (c) 18 godina za ►**C2** veterinarske lijekove ◀ za pčele;
- (d) 14 godina za ►**C2** veterinarske lijekove ◀ za životinjske vrste koje nisu navedene u točkama (a) i (c).

2. Zaštita tehničke dokumentacije primjenjuje se od dana kada je u skladu s člankom 5. stavkom 1. izdano odobrenje za stavljanje ►**C2** veterinarskog lijeka ◀ u promet.

*Članak 40.***Produljenje i dodatna razdoblja zaštite tehničke dokumentacije**

1. Ako se prvo odobrenje za stavljanje u promet izda za više od jedne životinjske vrste iz članka 39. stavka 1. točke (a) ili (b) ili se u skladu s člankom 67. odobri izmjena kojom se odobrenje za stavljanje u promet proširuje na druge vrste iz članka 39. stavka 1. točke (a) ili (b), razdoblje zaštite predviđeno u članku 39. produljuje se za godinu dana za svaku dodatnu ciljnu vrstu, pod uvjetom da je, u slučaju izmjene, zahtjev podnesen najmanje tri godine prije isteka razdoblja zaštite utvrđenog u članku 39. stavku 1. točki (a) ili (b).

2. Ako se prvo odobrenje za stavljanje u promet izda za više od jedne životinjske vrste iz članka 39. stavka 1. točke (d) ili se u skladu s člankom 67. odobri izmjena kojom se odobrenje za stavljanje u promet proširuje na druge životinjske vrste koje nisu navedene u članku 39. stavku 1. točki (a), razdoblje zaštite predviđeno u članku 39. produljuje se za četiri godine, pod uvjetom da je, u slučaju izmjene, zahtjev podnesen najmanje tri godine prije isteka razdoblja zaštite utvrđenog u članku 39. stavku 1. točki (d).

3. Razdoblje zaštite tehničke dokumentacije predviđeno u članku 39. za prvo odobrenje za stavljanje u promet, koje je produljeno za bilo koje dodatno razdoblje zaštite zbog bilo koje izmjene ili novog odobrenja koji pripadaju istom odobrenju za stavljanje u promet, ne smije premašiti 18 godina.

**▼B**

4. Ako podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje ►**C2** veterinarskog lijeka ◀ u promet ili za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet podnese zahtjev u skladu s Uredbom (EZ) br. 470/2009 za određivanje najviše dopuštene količine rezidua, zajedno s ispitivanjima neškodljivosti i ispitivanjima na rezidue te pretkliničkim ispitivanjima i kliničkim ispitivanjima tijekom postupka podnošenja zahtjeva, drugi podnositelji zahtjeva ne smiju se pozivati na rezultate tih ispitivanja u razdoblju od pet godina od izdavanja odobrenja za stavljanje u promet za koje su bila provedena. Zabrana korištenja tim rezultatima ne vrijedi ako su ti drugi podnositelji zahtjeva pribavili odobrenje za pristup u pogledu tih ispitivanja.

5. Ako izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet koja je odobrena u skladu s člankom 67. podrazumijeva promjenu farmaceutskog oblika, puta primjene ili doziranja, za koju Agencija ili nadležna tijela iz članka 66. ocjenjuju da je pokazala:

(a) smanjenje antimikrobne ili antiparazitske rezistencije; ili

(b) poboljšanje omjera koristi i rizika ►**C2** veterinarskog lijeka ◀,

za rezultate dotičnih pretkliničkih ispitivanja ili kliničkih ispitivanja vrijedi razdoblje zaštite od četiri godine.

Zabrana korištenja tim rezultatima ne vrijedi ako su ti drugi podnositelji zahtjeva pribavili odobrenje za pristup u pogledu tih ispitivanja.

#### Članak 41.

##### Prava povezana s patentima

Provođenje potrebnih ispitivanja i studija radi podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 18. ne smatra se protivnim pravima povezanim s patentima ili certifikatima o dodatnoj zaštiti za ►**C2** veterinarske lijekove ◀ i lijekove za humanu primjenu.

#### POGLAVLJE III.

##### POSTUPCI ZA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

#### Odjeljak 1.

**Odobrenja za stavljanje u promet koja su valjana u cijeloj Uniji („odobrenja za stavljanje u promet izdana prema centraliziranom postupku”)**

#### Članak 42.

**Područje primjene centraliziranog postupka izdavanja odobrenja za stavljanje u promet**

1. Odobrenja za stavljanje u promet izdana prema centraliziranom postupku valjana su u cijeloj Uniji.

**▼B**

2. Centralizirani postupak izdavanja odobrenja za stavljanje u promet primjenjuje se za sljedeće ►**C2** veterinarske lijekove ◀:

(a) ►**C2** veterinarske lijekove ◀ koji su dobiveni jednim od sljedećih biotehnoloških postupaka:

i. tehnologijom rekombinantne DNK;

ii. kontroliranom ekspresijom gena koji kodiraju biološki aktivne bjelančevine kod prokariota i eukariota, uključujući transformirane stanice sisavaca;

iii. metodom hibridoma i metodom monoklonskog protutijela;

(b) ►**C2** veterinarske lijekove ◀ koji su u prvom redu namijenjeni za primjenu kao pospješivači rasta liječenih životinja ili za povećanje prinosa kod liječenih životinja;

(c) ►**C2** veterinarske lijekove ◀ koji sadržavaju djelatnu tvar koja na datum podnošenja zahtjeva nije bila odobrena kao ►**C2** veterinarski lijek ◀ u Uniji;

(d) ►**C2** veterinarske lijekove ◀ proizvode koji sadržavaju alogena tkiva ili stanice dobivene tkivnim ili staničnim inženjerstvom ili se od njih sastoje;

(e) ►**C2** veterinarske lijekove ◀ namijenjene novim terapijama.

3. Stavak 2. točke (d) i (e) ne primjenjuju se na ►**C2** veterinarske lijekove ◀ koji se sastoje isključivo od krvnih sastojaka.

4. Za ►**C2** veterinarske lijekove ◀ koji nisu navedeni u stavku 2. odobrenje za stavljanje u promet može se izdati prema centraliziranom postupku ako za predmetni ►**C2** veterinarski lijek ◀ u Uniji nije izdano nikakvo drugo odobrenje za stavljanje u promet.

*Članak 43.***Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku**

1. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku podnosi se Agenciji. Zahtjevu se prilaže naknada koja se plaća Agenciji za razmatranje zahtjeva.

2. U zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje ►**C2** veterinarskog lijeka ◀ u promet prema centraliziranom postupku navodi se jedinstveni naziv ►**C2** veterinarskog lijeka ◀ koji će se upotrebljavati u cijeloj Uniji.

*Članak 44.***Centralizirani postupak izdavanja odobrenja za stavljanje u promet**

1. Agencija ocjenjuje zahtjev iz članka 43. Kao ishod ocjenjivanja Agencija priprema mišljenje koje sadržava informacije iz članka 33.

2. Agencija izdaje mišljenje iz stavka 1. u roku od 210 dana od primitka valjanog zahtjeva. Iznimno, ako je potrebno posebno stručno znanje, navedeni se rok može produljiti za najviše 90 dana.

**▼B**

3. Kad se zahtjev podnosi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u pogledu ►C2 veterinarskih lijekova ◄ koji su od velikog interesa, posebno sa stajališta zdravlja životinja i terapijske inovacije, podnositelj zahtjeva može zatražiti provođenje ubrzanog postupka ocjene. Taj zahtjev mora biti propisno obrazložen. Ako Agencija udovolji tom zahtjevu, rok od 210 dana skraćuje se na 150 dana.

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

5. Ako podnositelj zahtjeva nije dostavio pisanu obavijest u skladu sa stavkom 4., Agencija svoje mišljenje bez nepotrebne odgode dostavlja Komisiji.

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

7. Podnositelj zahtjeva Agenciji podnosi potrebne prijevode ►C2 sažetka opisa svojstava lijeka ◄, ►C2 upute o lijeku ◄ i označivanja u skladu s člankom 7. u roku koji utvrdi Agencija, ali najkasnije na datum kada se nacrt odluke dostavlja nadležnim tijelima u skladu sa stavkom 8. ovog članka.

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

9. Komisija provedbenim aktima donosi odluku o izdavanju ili odbijanju odobrenja za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku u skladu s ovim odjeljkom i na temelju mišljenja Agencije. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

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

*Članak 45.***Ponovno razmatranje mišljenja Agencije**

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

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

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

**▼B**

4. Nastavno na postupak utvrđen u stavku 3. ovog članka, primjenjuje se članak 44. stavci od 6. do 10.

## Odjeljak 2.

**Odobrenja za stavljanje u promet koja su valjana u samo jednoj državi članici („nacionalna odobrenja za stavljanje u promet”)**

## Članak 46.

**Područje primjene nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet**

1. Zahtjev za izdavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet podnosi se nadležnom tijelu u državi članici za koju se podnosi zahtjev. Nadležno tijelo izdaje nacionalno odobrenje za stavljanje u promet u skladu s ovim odjeljkom i primjenjivim nacionalnim odredbama. Nacionalno odobrenje za stavljanje u promet valjano je samo u državi članici nadležnog tijela koja ga je izdalo.

2. Nacionalna odobrenja za stavljanje u promet ne izdaju se za ►C2 veterinarske lijekove ◀ koji su obuhvaćeni područjem primjene članka 42. stavka 2. ili za koje je izdano nacionalno odobrenje za stavljanje u promet ili za koje je razmatranje zahtjeva za izdavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet u tijeku u drugoj državi članici u trenutku podnošenja zahtjeva.

## Članak 47.

**Postupak izdavanja nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet**

1. Postupak izdavanja ili odbijanja nacionalnog odobrenja za stavljanje ►C2 veterinarskog lijeka ◀ u promet dovršava se u roku od najviše 210 dana od podnošenja valjanog zahtjeva.

2. Nadležno tijelo priprema izvješće o ocjeni koje sadržava informacije iz članka 33.

3. Nadležno tijelo javno objavljuje izvješće o ocjeni nakon brisanja svih poslovno povjerljivih informacija.

## Odjeljak 3.

**Odobrenja za stavljanje u promet valjana u više država članica („odobrenja za stavljanje u promet izdana prema decentraliziranom postupku”)**

## Članak 48.

**Područje primjene odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema decentraliziranom postupku**

1. Odobrenja za stavljanje u promet prema decentraliziranom postupku izdaju nadležna tijela u državama članicama u kojima podnositelj zahtjeva želi dobiti odobrenje za stavljanje u promet („dotične države članice”) u skladu s ovim odjeljkom. Takva odobrenja za stavljanje u promet izdana prema decentraliziranom postupku valjana su u tim državama članicama.



**▼B**

2. Odobrenja za stavljanje u promet izdana prema decentraliziranom postupku ne izdaju se za ►**C2** veterinarske lijekove ◀ za koje je izdano nacionalno odobrenje za stavljanje u promet ili za koje je razmatranje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u tijeku u trenutku podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet prema decentraliziranom postupku ili koji su obuhvaćeni područjem primjene članka 42. stavka 2.

*Članak 49.***Postupak izdavanja odobrenja za stavljanje u promet prema decentraliziranom postupku**

1. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet prema decentraliziranom postupku podnosi se nadležnom tijelu u državi članici koju je odabrao podnositelj zahtjeva za pripremu izvješća o ocjeni i postupanje u skladu s ovim odjeljkom („referentna država članica”) i nadležnim tijelima u drugim dotičnim državama članicama.

2. U zahtjevu se navode dotične države članice.

3. Ako podnositelj zahtjeva navede da se jedna ili više dotičnih država članica više ne smatraju dotičnim državama članicama, nadležna tijela u tim državama članicama pružaju nadležnom tijelu u referentnoj državi članici i nadležnim tijelima u ostalim dotičnim državama članicama sve informacije koje smatraju bitnima u pogledu povlačenja zahtjeva.

4. U roku od 120 dana od primitka valjanog zahtjeva nadležno tijelo u referentnoj državi članici priprema izvješće o ocjeni koje sadržava informacije iz članka 33. i prosljeđuje ga nadležnim tijelima u dotičnim državama članicama i podnositelju zahtjeva.

5. U roku od 90 dana od primitka izvješća o ocjeni iz stavka 4. nadležna tijela u dotičnim državama članicama razmatraju to izvješće i obavješćuju nadležno tijelo u referentnoj državi članici o tome imaju li prigovora na njega zbog toga što bi ►**C2** veterinarski lijek ◀ predstavljao mogući ozbiljan rizik za zdravlje ljudi ili životinja ili za okoliš. Nadležno tijelo u referentnoj državi članici prosljeđuje izvješće o ocjeni koje je rezultat tog razmatranja nadležnim tijelima u dotičnim državama članicama i podnositelju zahtjeva.

6. Na zahtjev nadležnog tijela u referentnoj državi članici ili nadležnog tijela u bilo kojoj od dotičnih država članica saziva se koordinacijska skupina za razmatranje izvješća o ocjeni u roku iz stavka 5.

7. Ako je izvješće o ocjeni pozitivno i ako nijedno nadležno tijelo nije obavijestilo nadležno tijelo u referentnoj državi članici o svojim prigovorima na njega, kako je navedeno u stavku 5., nadležno tijelo u referentnoj državi članici evidentira da postoji suglasnost, zaključuje postupak i bez nepotrebne odgode o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva i nadležna tijela u svim državama članicama. Nadležna tijela u dotičnim državama članicama izdaju odobrenje za stavljanje u promet u skladu s izvješćem o ocjeni u roku od 30 dana od primitka informacija o suglasnosti od nadležnog tijela u referentnoj državi članici i cjelovitih prijevoda ►**C2** sažetka opisa svojstava lijeka ◀, označivanja i ►**C2** upute o lijeku ◀.

**▼B**

8. Ako je izvješće o ocjeni negativno i ako nijedno nadležno tijelo u dotičnim državama članicama nije obavijestilo nadležno tijelo u referentnoj državi članici o svojim prigovorima na njega, kako je navedeno u stavku 5., nadležno tijelo u referentnoj državi članici evidentira da postoji odbijanje izdavanja odobrenja za stavljanje u promet, zaključuje postupak i bez nepotrebne odgode o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva i nadležna tijela u svim državama članicama.

9. Ako nadležno tijelo u dotičnoj državi članici obavijesti nadležno tijelo u referentnoj državi članici o prigovoru na izvješće o ocjeni u skladu s člankom 5. ovog članka, primjenjuje se postupak iz članka 54.

10. Ako se u bilo kojoj fazi postupka za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet prema decentraliziranom postupku nadležno tijelo u dotičnoj državi članici pozove na razloge iz članka 110. stavka 1. na temelju kojih zabranjuje ► **C2** veterinarski lijek ◀, ta se država članica više ne smatra dotičnom državom članicom.

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

*Članak 50.***Zahtjev podnositelja zahtjeva za ponovnim razmatranjem izvješća o ocjeni**

1. U roku od 15 dana od primitka izvješća o ocjeni iz članka 49. stavka 5. podnositelj zahtjeva može pisanim putem zatražiti od nadležnog tijela u referentnoj državi članici ponovno razmatranje izvješća o ocjeni. U tom slučaju podnositelj zahtjeva podnosi nadležnom tijelu u referentnoj državi članici detaljno obrazloženje za takav zahtjev u roku od 60 dana od primitka tog izvješća o ocjeni. Nadležno tijelo u referentnoj državi članici taj zahtjev i detaljno obrazloženje bez odgađanja prosljeđuje koordinacijskoj skupini.

2. U roku od 60 dana od primitka detaljnog obrazloženja za zahtjev za ponovnim razmatranjem izvješća o ocjeni koordinacijska skupina ponovno razmatra izvješće o ocjeni. Zaključci koje donese koordinacijska skupina i obrazloženja tih zaključaka prilažu se izvješću o ocjeni i čine njegov sastavni dio.

3. U roku od 15 dana od ponovnog razmatranja izvješća o ocjeni nadležno tijelo u referentnoj državi članici prosljeđuje izvješće o ocjeni podnositelju zahtjeva.

4. Nastavno na postupak utvrđen u stavku 3. ovog članka, primjenjuje se članak 49. stavci 7., 8., 10. i 11.

*Odjeljak 4.***Uzajamno priznavanje nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet***Članak 51.***Područje primjene uzajamnog priznavanja nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet**

Nacionalno odobrenje za stavljanje ► **C2** veterinarskog lijeka ◀ u promet, izdano u skladu s člankom 47., priznaje se u ostalim državama članicama u skladu s postupkom utvrđenim u članku 52.



#### Članak 52.

### Postupak za uzajamno priznavanje nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet

1. Zahtjev za uzajamno priznavanje nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet podnosi se nadležnom tijelu u državi članici koja je izdala nacionalno odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člankom 47. („referentna država članica”) i nadležnim tijelima u državama članicama u kojima podnositelj zahtjeva želi dobiti odobrenje za stavljanje u promet („dotične države članice”).

2. U zahtjevu za uzajamno priznavanje navode se dotične države članice.

3. Između odluke o izdavanju nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet i podnošenja zahtjeva za uzajamno priznavanje tog nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet mora proteći najmanje šest mjeseci.

4. Ako podnositelj zahtjeva navede da se jedna ili više dotičnih država članica više ne smatraju dotičnim državama članicama, nadležna tijela u tim državama članicama pružaju nadležnom tijelu u referentnoj državi članici i nadležnim tijelima u ostalim dotičnim državama članicama sve informacije koje smatraju bitnima u pogledu povlačenja zahtjeva.

5. U roku od 90 dana od primitka valjanog zahtjeva za uzajamno priznavanje nadležno tijelo u referentnoj državi članici priprema ažurirano izvješće o ocjeni koje sadržava informacije iz članka 33. o ►C2 veterinarskom lijeku ◀ i prosljeđuje ga nadležnim tijelima u dotičnim državama članicama i podnositelju zahtjeva.

6. U roku od 90 dana od primitka ažuriranog izvješća o ocjeni iz stavka 5. nadležna tijela u dotičnim državama članicama razmatraju to izvješće i obavješćuju nadležno tijelo u referentnoj državi članici o tome imaju li prigovora na njega zbog toga što bi ►C2 veterinarski lijek ◀ predstavljao mogući ozbiljan rizik za zdravlje ljudi ili životinja ili za okoliš. Nadležno tijelo u referentnoj državi članici prosljeđuje izvješće o ocjeni koje je rezultat tog razmatranja nadležnim tijelima u dotičnim državama članicama i podnositelju zahtjeva.

7. Na zahtjev nadležnog tijela u referentnoj državi članici ili nadležnog tijela u bilo kojoj od dotičnih država članica saziva se koordinacijska skupina za razmatranje ažuriranog izvješća o ocjeni u roku iz stavka 6.

8. Ako nijedno nadležno tijelo nijedne dotične države članice nije obavijestilo nadležno tijelo u referentnoj državi članici o prigovoru na ažurirano izvješće o ocjeni, kako je navedeno u stavku 6., nadležno tijelo u referentnoj državi članici evidentira da postoji suglasnost, zaključuje postupak i bez nepotrebne odgode o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva i nadležna tijela u svim državama članicama. Nadležna tijela u dotičnim državama članicama izdaju odobrenje za stavljanje u promet u skladu s ažuriranim izvješćem o ocjeni u roku od 30 dana od primitka informacija o suglasnosti od nadležnog tijela u referentnoj državi članici i cjelovitih prijevoda ►C2 sažetka opisa svojstava lijeka ◀, označivanja i ►C2 upute o lijeku ◀.

**▼B**

9. Ako nadležno tijelo u dotičnoj državi članici obavijesti nadležno tijelo u referentnoj državi članici o prigovoru na ažurirano izvješće o ocjeni u skladu sa stavkom 6. ovog članka, primjenjuje se postupak iz članka 54.

10. Ako se u bilo kojoj fazi postupka za uzajamno priznavanje nadležno tijelo u dotičnoj državi članici pozove na razloge iz članka 110. stavka 1. na temelju kojih zabranjuje ►**C2** veterinarski lijek ◀, ta se država članica više ne smatra dotičnom državom članicom.

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

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

#### **Naknadno priznavanje u postupku uzajamnog priznavanja i decentraliziranom postupku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet**

##### *Članak 53.*

#### **Naknadno priznavanje odobrenja za stavljanje u promet od strane dodatnih dotičnih država članica**

1. Nakon završetka decentraliziranog postupka utvrđenog u članku 49. ili postupka uzajamnog priznavanja utvrđenog u članku 52. u okviru kojeg je izdano odobrenje za stavljanje u promet, nositelj odobrenja za stavljanje u promet može podnijeti zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje ►**C2** veterinarskog lijeka ◀ u promet nadležnim tijelima u dodatnim dotičnim državama članicama i nadležnom tijelu u referentnoj državi članici iz članka 49. ili članka 52., ovisno o slučaju, u skladu s postupkom utvrđenim u ovom članku. Uz podatke iz članka 8. zahtjev sadržava sljedeće:

- (a) popis svih odluka o izdavanju, suspendiranju ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet koje se odnose na predmetni ►**C2** veterinarski lijek ◀;
- (b) informacije o izmjenama koje su uvedene nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet u okviru decentraliziranog postupka utvrđenog u članku 49. stavku 7. ili postupka uzajamnog priznavanja utvrđenog u članku 52. stavku 7.;
- (c) sažeto izvješće o farmakovigilancijskim podacima.

2. Nadležno tijelo u referentnoj državi članici iz članka 49. ili članka 52., ovisno o slučaju, u roku od 60 dana nadležnim tijelima u dodatnim dotičnim državama članicama prosljeđuje odluku o izdavanju odobrenja za stavljanje u promet i njegovim eventualnim izmjenama i u tom roku priprema i prosljeđuje ažurirano izvješće o ocjeni u vezi s tim odobrenjem za stavljanje u promet i tim izmjenama, ovisno o slučaju, te o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva.

3. Nadležno tijelo u svakoj dodatnoj dotičnoj državi članici izdaje odobrenje za stavljanje u promet u skladu s ažuriranim izvješćem o ocjeni iz stavka 2. u roku od 60 dana od primitka podataka i informacija iz stavka 1. i cjelovitih prijevoda ►**C2** sažetka opisa svojstava lijeka ◀, označivanja i ►**C2** upute o lijeku ◀.

**▼B**

4. Odstupajući od stavka 3. ovog članka, ako nadležno tijelo u dodatnoj dotičnoj državi članici ima razloga za odbijanje odobrenja za stavljanje u promet na osnovi toga da bi ►C2 veterinarski lijek ◄ predstavljao mogući ozbiljan rizik za zdravlje ljudi ili životinja ili za okoliš, to tijelo najkasnije 60 dana od primitka podataka i informacija iz stavka 1. i ažuriranog izvješća o ocjeni iz stavka 2. ovog članka iznosi svoje prigovore i dostavlja detaljno obrazloženje nadležnom tijelu u referentnoj državi članici iz članka 49. ili 52., ovisno o slučaju, i nadležnim tijelima u dotičnim državama članicama, na koje se upućuje u tim člancima, te podnosi telju zahtjeva.

5. U slučaju da nadležno tijelo u dodatnoj dotičnoj državi članici iznese prigovore u skladu sa stavkom 4., nadležno tijelo u referentnoj državi članici poduzima sve primjerene korake kako bi se postigla suglasnost u pogledu iznesenih prigovora. Nadležna tijela u referentnoj državi članici i u dodatnoj dotičnoj državi članici ulažu najveće napore kako bi postigle suglasnost o radnjama koje treba poduzeti.

6. Nadležno tijelo u referentnoj državi članici podnosi telju zahtjeva pruža priliku da pisanim ili usmenim putem iznese svoje stajalište u pogledu prigovora koje je iznijelo nadležno tijelo u dodatnoj dotičnoj državi članici.

7. Ako, nakon što nadležno tijelo u referentnoj državi članici poduzme korake, nadležna tijela u referentnoj državi članici i u državama članicama koje su već izdale odobrenje za stavljanje u promet te nadležna tijela u dodatnim dotičnim državama članicama postignu suglasnost, nadležna tijela u dodatnim dotičnim državama članicama izdaju odobrenje za stavljanje u promet u skladu sa stavkom 3.

8. Ako nadležno tijelo u referentnoj državi članici ne uspije postići suglasnost s nadležnim tijelima u dotičnim državama članicama i dodatnim dotičnim državama članicama najkasnije 60 dana od dana na koji su izneseni prigovori iz stavka 4. ovog članka, ono upućuje zahtjev, zajedno s ažuriranim izvješćem o ocjeni iz stavka 2. ovog članka i prigovorima nadležnih tijela u dodatnim dotičnim državama članicama, koordinacijskoj skupini u skladu s postupkom preispitivanja utvrđenim u članku 54.

**Odjeljak 6.****Postupak preispitivanja***Članak 54.***Postupak preispitivanja**

1. Ako nadležno tijelo u dotičnoj državi članici u skladu s člankom 49. stavkom 5., člankom 52. stavkom 6., člankom 53. stavkom 8. ili člankom 66. stavkom 8. iznese prigovor, kako je navedeno u tim člancima, na izvješće o ocjeni odnosno na ažurirano izvješće

**▼B**

o ocjeni, to tijelo bez odgode dostavlja detaljno obrazloženje svakog takvog prigovora nadležnom tijelu u referentnoj državi članici, nadležnim tijelima u dotičnim državama članicama i podnositelju zahtjeva ili nositelju odobrenja za stavljanje u promet. Nadležno tijelo u referentnoj državi članici bez odgode koordinacijskoj skupini upućuje pitanja oko kojih postoji neslaganje.

2. Nadležno tijelo u referentnoj državi članici, u roku od 90 dana od primitka prigovora, poduzima sve primjerene korake kako bi se postigla suglasnost u pogledu iznesenog prigovora.

3. Nadležno tijelo u referentnoj državi članici podnositelju zahtjeva ili nositelju odobrenja za stavljanje u promet pruža priliku da pisanim ili usmenim putem iznese svoje stajalište u pogledu iznesenog prigovora.

4. Ako se postigne suglasnost između nadležnih tijela iz članka 49. stavka 1., članka 52. stavka 1., članka 53. stavka 1. i članka 66. stavka 1., nadležno tijelo u referentnoj državi članici zaključuje postupak i obavješćuje podnositelja zahtjeva ili nositelja odobrenja za stavljanje u promet. Nadležna tijela u dotičnim državama članicama izdaju ili mijenjaju odobrenje za stavljanje u promet.

5. Kada nadležna tijela iz članka 49. stavka 1., članka 52. stavka 1., članka 53. stavka 1. i članka 66. stavka 1. konsenzusom postignu suglasnost o odbijanju odobrenja za stavljanje u promet ili odbijanju izmjene, nadležno tijelo u referentnoj državi članici zaključuje postupak i o tome obavješćuje podnositelja zahtjeva ili nositelja odobrenja za stavljanje u promet te propisno obrazlaže odbijanje odobrenja ili odbijanje izmjene. Nadležna tijela u dotičnim državama članicama zatim odbijaju odobrenje za stavljanje u promet ili odbijaju izmjenu.

6. Ako se suglasnost između nadležnih tijela iz članka 49. stavka 1., članka 52. stavka 1., članka 53. stavka 1. i članka 66. stavka 1. ne može postići konsenzusom, koordinacijska skupina Komisiji podnosi izvješće o ocjeni iz članka 49. stavka 5., članka 52. stavka 6., članka 53. stavka 2. odnosno članka 66. stavka 3., zajedno s informacijama o pitanjima oko kojih postoji neslaganje, najkasnije 90 dana od datuma iznošenja prigovora iz stavka 1. ovog članka.

7. U roku od 30 dana od primitka izvješća i informacija iz stavka 6. Komisija priprema nacrt odluke koju treba donijeti u pogledu zahtjeva. Komisija dostavlja nacrt odluke nadležnim tijelima te podnositelju zahtjeva ili nositelju odobrenja za stavljanje u promet.

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

**▼B**

9. U svrhu postupka podjele rada u pogledu izmjena koje zahtijevaju ocjenjivanje u skladu s člankom 66., upućivanja u ovom članku na nadležno tijelo u referentnoj državi članici tumače se kao upućivanja na nadležno tijelo dogovoreno u skladu s člankom 65. stavkom 3., a upućivanja na dotične države članice tumače se kao upućivanja na relevantne države članice.

10. Komisija provedbenim aktima donosi odluku o izdavanju, promjeni, odbijanju ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet ili o odbijanju izmjene. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

*POGLAVLJE IV.***MJERE NAKON IZDAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

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

**▼C2****Unijina baza podataka o lijekovima****▼B***Članak 55.***Unijina baza podataka o ►C2 veterinarskim lijekovima ◀**

1. Agencija uspostavlja te u suradnji s državama članicama vodi Unijinu bazu podataka o ►C2 veterinarskim lijekovima ◀ („►C2 baza podataka o lijekovima ◀“).

2. ►C2 Baza podataka o lijekovima ◀ sadržava barem sljedeće informacije:

(a) za ►C2 veterinarske lijekove ◀ koje su Komisija i nadležna tijela odobrili unutar Unije:

- i. naziv ►C2 veterinarskog lijeka ◀;
- ii. djelatnu tvar ili djelatne tvari i jačinu ►C2 veterinarskog lijeka ◀;
- iii. ►C2 sažetak opisa svojstava lijeka ◀;
- iv. ►C2 uputu o lijeku ◀;
- v. izvješće o ocjeni;
- vi. popis mjesta proizvodnje ►C2 veterinarskog lijeka ◀; i
- vii. datume stavljanja ►C2 veterinarskog lijeka ◀ u promet u pojedinoj državi članici;

(b) za homeopatske ►C2 veterinarske lijekove ◀ koje su nadležna tijela registrirala u Uniji u skladu s poglavljem V.:

- i. naziv registriranog homeopatskog ►C2 veterinarskog lijeka ◀;
- ii. ►C2 uputu o lijeku ◀; i
- iii. popis mjesta proizvodnje registriranog homeopatskog ►C2 veterinarskog lijeka ◀;

(c) ►C2 veterinarske lijekove ◀ čija je primjena dopuštena u državi članici u skladu s člankom 5. stavkom 6.;

**▼B**

(d) godišnji opseg prodaje i informacije o dostupnosti za svaki ►C2 veterinarski lijek ◄.

3. Komisija provedbenim aktima donosi potrebne mjere i praktična rješenja kojima se utvrđuju:

(a) tehničke specifikacije ►C2 baza podataka o lijekovima ◄, uključujući mehanizam elektroničke razmjene podataka za razmjenu s postojećim nacionalnim sustavima te format za elektroničko podnošenje podataka;

(b) praktična rješenja za funkcioniranje ►C2 baza podataka o lijekovima ◄, posebno kako bi se osigurala zaštita poslovno povjerljivih informacija i sigurnost razmjene informacija;

(c) detaljne specifikacije informacija koje treba uvrstiti, ažurirati i razmjenjivati u ►C2 bazi podataka o lijekovima ◄ i o tome tko to treba učiniti;

(d) postupci u slučaju izvanrednih okolnosti koji se trebaju primjenjivati u slučaju nedostupnosti bilo koje funkcije ►C2 baza podataka o lijekovima ◄;

(e) prema potrebi, podaci koje treba uvrstiti u ►C2 bazu podataka o lijekovima ◄ uz informacije iz stavka 2. ovog članka.

Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

*Članak 56.***Pristup ►C2 bazi podataka o lijekovima ◄**

1. Nadležna tijela, Agencija i Komisija imaju puni pristup informacijama u ►C2 bazi podataka o lijekovima ◄.

2. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet imaju puni pristup informacijama u ►C2 bazi podataka o lijekovima ◄ u pogledu njihovih odobrenja za stavljanje u promet.

3. Javnost ima pristup ►C2 bazi podataka o lijekovima ◄, bez mogućnosti promjene informacija koje sadržava, u pogledu popisa ►C2 veterinarskih lijekova ◄, ►C2 sažetaka opisa svojstava lijeka ◄, ►C2 uputa o lijeku ◄ i, nakon što nadležno tijelo izbriše eventualne poslovno povjerljive informacije, u pogledu izvješća o ocjeni.

*Odjeljak 2.***Prikupljanje podataka od strane država članica i odgovornosti nositelja odobrenja za stavljanje u promet***Članak 57.***Prikupljanje podataka o ►C2 antimikrobnim lijekovima ◄ za primjenu kod životinja**

1. Države članice prikupljaju relevantne i usporedive podatke o opsegu prodaje i primjeni ►C2 antimikrobnih lijekova ◄ za primjenu kod životinja kako bi omogućile posebno izravnu ili neizravnu ocjenu



**▼B**

primjene takvih proizvoda kod životinja koje se koriste za proizvodnju hrane na razini poljoprivrednih gospodarstava, u skladu s ovim člankom i poštujući rokove utvrđene u stavku 5.

2. Države članice u skladu sa stavkom 5. i poštujući u njemu utvrđene rokove šalju Agenciji objedinjene podatke o opsegu prodaje i primjeni po životinjskoj vrsti i po vrsti ►**C2** antimikrobnog lijeka ◀ za primjenu kod životinja. Agencija surađuje s državama članicama i s drugim agencijama Unije s ciljem analize tih podataka i objavljuje godišnje izvješće. Agencija uzima te podatke u obzir pri donošenju svih relevantnih smjernica i preporuka.

3. Komisija donosi delegirane akte u skladu s člankom 147. radi dopune ovog članka utvrđivanjem zahtjeva u pogledu:

- (a) vrsta ►**C2** antimikrobnih lijekova ◀ za primjenu kod životinja za koje se prikupljaju podaci;
- (b) mehanizma osiguranja kvalitete koji uspostavljaju države članice i Agencija kako bi se osigurala kvaliteta i usporedivost podataka; i
- (c) pravila o metodama prikupljanja podataka o primjeni ►**C2** antimikrobnih lijekova ◀ za primjenu kod životinja te o metodi prijenosa tih podataka Agenciji.

4. Komisija provedbenim aktima određuje format za podatke koje je potrebno prikupljati u skladu s ovim člankom. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

5. Državama članicama dopušteno je primjenjivati progresivan postupni pristup u pogledu obveza utvrđenih u ovom članku tako da se:

- (a) u roku od dvije godine od 28. siječnja 2022. podaci prikupljaju barem za vrste i kategorije obuhvaćene Provedbenom odlukom Komisije 2013/652/EU <sup>(6)</sup> u verziji od 11. prosinca 2018.;
- (b) u roku od pet godina od 28. siječnja 2022. podaci prikupljaju za sve životinjske vrste koje se koriste za proizvodnju hrane;
- (c) u roku od osam godina od 28. siječnja 2022. podaci prikupljaju za sve druge životinje koje se uzgajaju ili drže.

6. Ništa u stavku 5. točki (c) ne tumači se u smislu sadržavanja obveze prikupljanja podataka od fizičkih osoba koje imaju kućne ljubimce.

#### Članak 58.

##### **Odgovornosti nositelja odobrenja za stavljanje u promet**

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet odgovoran je za stavljanje svojih ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ u promet. Imenovanje predstavnika ne oslobađa nositelja odobrenja za stavljanje u promet od pravne odgovornosti.

<sup>(6)</sup> Provedbena odluka Komisije 2013/652/EU od 12. studenoga 2013. o praćenju otpornosti zoonotskih i komenzalnih bakterija na antimikrobna sredstva i izvješćivanju o tom praćenju (SL L 303, 14.11.2013., str. 26.).

**▼B**

2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u okviru granica svojih odgovornosti osigurava odgovarajuću i neprekidnu opskrbu svojim ►C2 veterinarskim lijekovima ◀.
3. Nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet nositelj odobrenja za stavljanje u promet, u pogledu metoda proizvodnje i kontrole koje je naveo u zahtjevu za izdavanje tog odobrenja za stavljanje u promet, vodi računa o znanstvenom i tehničkom napretku te uvodi sve potrebne promjene kako bi se ►C2 veterinarski lijek ◀ mogao proizvoditi i kontrolirati pomoću opće prihvaćenih znanstvenih metoda. Uvođenje takvih promjena podliježe postupcima koji su utvrđeni u odjeljku 3. ovog poglavlja.
4. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurava da su ►C2 sažetak opisa svojstava lijeka ◀, ►C2 uputa o lijeku ◀ i označivanje ažurirani i u skladu s aktualnim znanstvenim spoznajama.
5. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet ne stavlja generičke ►C2 veterinarske lijekove ◀ i hibridne ►C2 veterinarske lijekove ◀ u promet u Uniji sve dok ne istekne razdoblje zaštite tehničke dokumentacije za referentni ►C2 veterinarski lijek ◀, kako je utvrđeno u člancima 39. i 40.
6. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u ►C2 bazi podataka o lijekovima ◀ evidentira datume stavljanja svojih odobrenih ►C2 veterinarskih lijekova ◀ u promet, informacije o dostupnosti za svaki ►C2 veterinarski lijek ◀ u svakoj relevantnoj državi članici te, ovisno o slučaju, datume eventualne suspenzije ili ukidanja dotičnih odobrenja za stavljanje u promet.
7. Na zahtjev nadležnih tijela nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja tim tijelima dovoljne količine uzoraka da se omogući kontrola njegovih ►C2 veterinarskih lijekova ◀ koji su stavljeni u promet u Uniji.
8. Na zahtjev nadležnog tijela nositelj odobrenja za stavljanje u promet stavlja na raspolaganje svoje tehničke stručno znanje kako bi se olakšala provedba analitičke metode za otkrivanje rezidua ►C2 veterinarskog lijeka ◀ u referentnom laboratoriju Europske unije koji je određen na temelju Uredbe (EU) 2017/625.
9. Na zahtjev nadležnog tijela ili Agencije nositelj odobrenja za stavljanje u promet u roku utvrđenom u tom zahtjevu dostavlja podatke koji dokazuju da je omjer koristi i rizika i dalje pozitivan.
10. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet bez odgode obavješćuje nadležno tijelo koje je izdalo odobrenje za stavljanje u promet ili Komisiju, ovisno o slučaju, o svakoj zabrani ili ograničenju koje je odredilo neko nadležno tijelo ili tijelo treće zemlje i o svakoj novoj informaciji koja bi mogla utjecati na ocjenjivanje koristi i rizika dotičnog ►C2 veterinarskog lijeka ◀, među ostalim na temelju ishoda postupka upravljanja signalima provedenog u skladu s člankom 81.
11. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u utvrđenom roku dostavlja nadležnom tijelu, Komisiji ili Agenciji, ovisno o slučaju, sve podatke kojima raspolaže, a koji se odnose na opseg prodaje dotičnog ►C2 veterinarskog lijeka ◀.
12. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u ►C2 bazi podataka o lijekovima ◀ evidentira godišnji opseg prodaje za svaki svoj ►C2 veterinarski lijek ◀.

**▼B**

13. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet bez odgode obavješćuje nadležno tijelo koje je izdalo odobrenje za stavljanje u promet ili Komisiju, ovisno o slučaju, o svim mjerama koje nositelj namjerava poduzeti kako bi obustavio stavljanje ►C2 veterinarskog lijeka ◄ u promet prije nego što poduzme te mjere, kao i o razlozima za te mjere.

*Članak 59.***Mala i srednja poduzeća**

Države članice u skladu sa svojim nacionalnim pravom poduzimaju odgovarajuće mjere kako bi savjetovale mala i srednja poduzeća o usklađivanju sa zahtjevima iz ove Uredbe.

## Odjeljak 3.

**Promjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet***Članak 60.***Izmjene**

1. Komisija provedbenim aktima utvrđuje popis izmjena koje ne zahtijevaju ocjenjivanje. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

2. Pri donošenju provedbenih akata iz stavka 1. Komisija uzima u obzir sljedeće kriterije:

- (a) potrebu da se promjene podvrgnu znanstvenom ocjenjivanju kako bi se odredio rizik za javno zdravlje ili zdravlje životinja ili za okoliš;
- (b) utječu li promjene na kakvoću, neškodljivost ili djelotvornost ►C2 veterinarskog lijeka ◄;
- (c) podrazumijevaju li promjene tek neznatnu promjenu ►C2 sažetka opisa svojstava lijeka ◄;
- (d) jesu li promjene administrativne prirode.

*Članak 61.***Izmjene koje ne zahtijevaju ocjenjivanje**

1. Ako je izmjena unesena na popis utvrđen u skladu s člankom 60. stavkom 1., nositelj odobrenja za stavljanje u promet evidentira tu promjenu, uključujući, ovisno o slučaju, ►C2 sažetak opisa svojstava lijeka ◄, označivanje ili ►C2 uputu o lijeku ◄ na jezicima iz članka 7., u ►C2 bazi podataka o lijekovima ◄ u roku od 30 dana od provedbe te izmjene.

2. Ako je to potrebno, nadležna tijela ili, ako je riječ o ►C2 veterinarskom lijeku ◄ odobrenom prema centraliziranom postupku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet, Komisija provedbenim aktima mijenjaju odobrenje za stavljanje u promet u skladu s promjenom evidentiranom kako je navedeno u stavku 1. ovog članka. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

**▼B**

3. Nadležno tijelo referentne države članice ili, u slučaju izmjene uvjeta nacionalnog odobrenja za stavljanje u promet, nadležno tijelo relevantne države članice ili Komisija, ovisno o slučaju, obavješćuju nositelja odobrenja za stavljanje u promet i nadležna tijela u relevantnim državama članicama o tome je li izmjena odobrena ili odbijena evidentiranjem te informacije u ►C2 bazai podataka o lijekovima ◀.

*Članak 62.***Zahtjev za izmjenama koje zahtijevaju ocjenjivanje**

1. Ako izmjena nije unesena na popis utvrđen u skladu s člankom 60. stavkom 1., nositelj odobrenja za stavljanje u promet podnosi nadležnom tijelu koje je izdalo odobrenje za stavljanje u promet ili Agenciji, ovisno o slučaju, zahtjev za izmjenu koja zahtijeva ocjenjivanje. Zahtjevi se podnose elektroničkim putem.

2. Zahtjev iz stavka 1. sadržava:

- (a) opis izmjene;
- (b) podatke iz članka 8. koji su relevantni za izmjenu;
- (c) pojedinosti odobrenja za stavljanje u promet na koje zahtjev utječe;
- (d) ako izmjena dovodi do posljedičnih izmjena uvjeta istog odobrenja za stavljanje u promet, opis tih posljedičnih izmjena;
- (e) ako se izmjena odnosi na odobrenja za stavljanje u promet izdana u postupku uzajamnog priznavanja ili decentraliziranom postupku, popis država članica koje su izdale ta odobrenja za stavljanje u promet.

*Članak 63.***▼C2****Posljedične promjene informacija o lijeku****▼B**

Ako izmjena dovodi do posljedičnih promjena ►C2 sažetka opisa svojstava lijeka ◀, označivanja ili ►C2 upute o lijeku ◀, te se promjene smatraju dijelom te izmjene za potrebe razmatranja zahtjeva za izmjenu.

*Članak 64.***Grupe izmjena**

Kada nositelj odobrenja za stavljanje u promet podnosi zahtjev za više izmjena koje nisu unesene na popis utvrđen u skladu s člankom 60. stavkom 1. u vezi s istim odobrenjem za stavljanje u promet ili za jednu izmjenu koja se ne nalazi na tom popisu u vezi s nekoliko različitih odobrenja za stavljanje u promet, taj nositelj odobrenja za stavljanje u promet može podnijeti jedan zahtjev za sve izmjene.



### Članak 65.

#### Postupak podjele rada

1. Kada nositelj odobrenja za stavljanje u promet podnosi zahtjev za jednu ili više izmjena koje su identične u svim relevantnim državama članicama i koje se ne nalaze na popisu utvrđenom u skladu s člankom 60. stavkom 1. u vezi s više odobrenja za stavljanje u promet koja drži isti nositelj odobrenja za stavljanje u promet i koja su izdala različita nadležna tijela ili Komisija, taj nositelj odobrenja za stavljanje u promet podnosi identičan zahtjev nadležnim tijelima u svim relevantnim državama članicama i, ako je obuhvaćena i izmjena ► **C2** veterinarskog lijeka ◀ odobrenog prema centraliziranom postupku, Agenciji.
2. Ako je bilo koje od odobrenja za stavljanje u promet iz stavka 1. ovog članka izdano prema centraliziranom postupku, Agencija ocjenjuje zahtjev u skladu s postupkom utvrđenim u članku 66.
3. Ako nijedno odobrenje za stavljanje u promet iz stavka 1. ovog članka nije izdano prema centraliziranom postupku, koordinacijska skupina dogovara se oko jednog od nadležnih tijela koja su izdala odobrenje za stavljanje u promet koje će ocijeniti zahtjev u skladu s postupkom utvrđenim u članku 66.
4. Komisija može provedbenim aktima donositi potrebna rješenja u vezi s funkcioniranjem postupka podjele rada. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

### Članak 66.

#### Postupak za izmjene koje zahtijevaju ocjenjivanje

1. Ako zahtjev za izmjenu ispunjava uvjete utvrđene u članku 62., nadležno tijelo, Agencija, nadležno tijelo dogovoreno u skladu s člankom 65. stavkom 3. ili nadležno tijelo u referentnoj državi članici, ovisno o slučaju, u roku od 15 dana potvrđuju primitak valjanog zahtjeva.
2. Ako je zahtjev nepotpun, nadležno tijelo, Agencija, nadležno tijelo dogovoreno u skladu s člankom 65. stavkom 3. ili nadležno tijelo u referentnoj državi članici, ovisno o slučaju, zahtijevaju od nositelja odobrenja za stavljanje u promet da u razumnom roku dostavi informacije i dokumentaciju koje nedostaju.
3. Nadležno tijelo, Agencija, nadležno tijelo dogovoreno u skladu s člankom 65. stavkom 3. ili nadležno tijelo u referentnoj državi članici, ovisno o slučaju, ocjenjuju zahtjev i pripremaju izvješće o ocjeni izmjene odnosno mišljenje o izmjeni u skladu s člankom 33. To izvješće o ocjeni ili mišljenje priprema se u roku od 60 dana od primitka valjanog zahtjeva. U slučaju da ocjena zahtjeva iziskuje više vremena zbog svoje složenosti, relevantno nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, mogu taj rok produljiti na 90 dana. U tom slučaju relevantno nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, o tome obavješćuju nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

**▼B**

4. U roku navedenom u stavku 3. relevantno nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, mogu od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zatražiti da u određenom roku dostavi dodatne informacije. Postupak se suspendira dok se ne dostave dodatne informacije.

5. Ako mišljenje iz stavka 3. priprema Agencija, Agencija ga dostavlja Komisiji i nositelju odobrenja za stavljanje u promet.

6. Ako mišljenje iz stavka 3. ovog članka priprema Agencija u skladu s člankom 65. stavkom 2., Agencija ga dostavlja svim nadležnim tijelima u relevantnim državama članicama, Komisiji i nositelju odobrenja za stavljanje u promet.

7. Ako izvješće o ocjeni iz stavka 3. ovog članka priprema nadležno tijelo dogovoreno u skladu s člankom 65. stavkom 3. ili ga priprema nadležno tijelo u referentnoj državi članici, ono se dostavlja nadležnim tijelima u svim relevantnim državama članicama i nositelju odobrenja za stavljanje u promet.

8. Ako se nadležno tijelo ne slaže s izvješćem o ocjeni iz stavka 7. ovog članka koje je primilo, primjenjuje se postupak preispitivanja utvrđen u članku 54.

9. Podložno ishodu postupka predviđenog u stavku 8., u slučajevima kada je to primjenjivo, mišljenje ili izvješće o ocjeni iz stavka 3. bez odgode se dostavljaju nositelju odobrenja za stavljanje u promet.

10. U roku od 15 dana od primitka mišljenja ili izvješća o ocjeni nositelj odobrenja za stavljanje u promet može podnijeti pisani zahtjev nadležnom tijelu, Agenciji, nadležnom tijelu dogovorenom u skladu s člankom 65. stavkom 3. ili nadležnom tijelu u referentnoj državi članici, ovisno o slučaju, za ponovno razmatranje mišljenja ili izvješća o ocjeni. Detaljni razlozi za zahtjev za ponovno razmatranje podnose se nadležnom tijelu, Agenciji, nadležnom tijelu dogovorenom u skladu s člankom 65. stavkom 3. ili nadležnom tijelu u referentnoj državi članici, ovisno o slučaju, u roku od 60 dana od primitka mišljenja ili izvješća o ocjeni.

11. U roku od 60 dana od primitka razloga za zahtjev za ponovno razmatranje nadležno tijelo, Agencija, nadležno tijelo dogovoreno u skladu s člankom 65. stavkom 3. ili nadležno tijelo u referentnoj državi članici, ovisno o slučaju, ponovno razmatraju one točke mišljenja ili izvješća o ocjeni koje je nositelj odobrenja za stavljanje u promet naveo u svojem zahtjevu za ponovno razmatranje te donose ponovno razmotreno mišljenje ili izvješće o ocjeni. Razlozi donesenih zaključaka prilažu se ponovno razmotrenom mišljenju ili izvješću o ocjeni.

*Članak 67.***Mjere kojima se zaključuje postupak za izmjene koje zahtijevaju ocjenjivanje**

1. U roku od 30 dana od završetka postupka utvrđenog u članku 66. i od primitka cjelovitih prijevoda ► **C2** sažetka opisa svojstava lijeka ◀, označavanja i ► **C2** upute o lijeku ◀, od nositelja odobrenja za stavljanje

**▼B**

u promet, nadležno tijelo, Komisija ili nadležna tijela u državama članicama navedenima u skladu s člankom 62. stavkom 2. točkom (e), ovisno o slučaju, mijenjaju odobrenje za stavljanje u promet ili odbijaju izmjenu u skladu s mišljenjem ili izvješćem o ocjeni iz članka 66. i obavješćuju nositelja odobrenja za stavljanje u promet o razlozima odbijanja.

2. U slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanog prema centraliziranom postupku, Komisija priprema nacrt odluke koju treba donijeti u pogledu izmjene. Ako nacrt odluke nije u skladu s mišljenjem Agencije, Komisija pruža detaljno obrazloženje razloga zbog kojih nije postupila u skladu s mišljenjem Agencije. Komisija provedbenim aktima donosi odluku o izmjeni odobrenja za stavljanje u promet ili o odbijanju izmjene. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

3. Nadležno tijelo ili Komisija, ovisno o slučaju, bez odgađanja obavješćuju nositelja odobrenja za stavljanje u promet o izmijenjenom odobrenju za stavljanje u promet.

4. Nadležno tijelo, Komisija, Agencija ili nadležna tijela u državama članicama navedenima u skladu s člankom 62. stavkom 2. točkom (e), ovisno o slučaju, na odgovarajući način ažuriraju ►C2 bazu podataka o lijekovima ◀.

*Članak 68.***Provedba izmjena koje zahtijevaju ocjenjivanje**

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet može provesti izmjenu koja zahtijeva ocjenjivanje tek nakon što nadležno tijelo ili Komisija, ovisno o slučaju, izmijene odluku o izdavanju odobrenja za stavljanje u promet u skladu s tom izmjenom, nakon što odrede rok za provedbu i o tome obavijeste nositelja odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 67. stavkom 3.

2. Ako to od njega zatraži nadležno tijelo ili Komisija, nositelj odobrenja za stavljanje u promet bez odgađanja dostavlja sve informacije povezane s provedbom izmjene.

*Odjeljak 4.***Usklađivanje sažetaka opisa svojstava proizvoda odobrenih prema nacionalnom postupku***Članak 69.***Područje primjene usklađivanja sažetaka opisa svojstava ►C2 veterinarskog lijeka ◀**

Usklađeni ►C2 sažetak opisa svojstava lijeka ◀ priprema se u skladu s postupkom utvrđenim u člancima 70. i 71. za:

**▼B**

- (a) referentne ►C2 veterinarske lijekove ◀ koji imaju isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari i isti farmaceutski oblik te za koje su odobrenja za stavljanje u promet izdana u skladu s člankom 47. u različitim državama članicama za istog nositelja odobrenja za stavljanje u promet;
- (b) generičke i hibridne ►C2 veterinarske lijekove ◀.

*Članak 70.***Postupak usklađivanja sažetaka opisa svojstava referentnih ►C2 veterinarskih lijekova ◀**

1. Nadležna tijela svake godine dostavljaju koordinacijskoj skupini popis referentnih ►C2 veterinarskih lijekova ◀ i njihove ►C2 sažetke opisa svojstava lijeka ◀ za koji je odobrenje za stavljanje u promet izdano u skladu s člankom 47., ako bi oni, prema mišljenju nadležnog tijela, trebali biti podvrgnuti postupku usklađivanja ►C2 sažetaka opisa svojstava lijeka ◀.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet može podnijeti zahtjev za postupak usklađivanja ►C2 sažetaka opisa svojstava lijeka ◀ za referentni ►C2 veterinarski lijek ◀ na način da koordinacijskoj skupini dostavi popis različitih naziva tog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ i različite ►C2 sažetke opisa svojstava lijeka ◀ za koji je odobrenje za stavljanje u promet izdano u skladu s člankom 47. u različitim državama članicama.

3. Koordinacijska skupina, uzimajući u obzir popise koje su dostavile države članice u skladu sa stavkom 1. ili eventualni zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje u promet primljen u skladu sa stavkom 2., svake godine sastavlja i objavljuje popis referentnih ►C2 veterinarskih lijekova ◀ koji podliježu usklađivanju njihovih ►C2 sažetaka opisa svojstava lijeka ◀ te imenuje referentnu državu članicu za svaki dotični referentni ►C2 veterinarski lijek ◀.

4. Prilikom sastavljanja popisa referentnih ►C2 veterinarskih lijekova ◀ koji podliježu usklađivanju njihovih ►C2 sažetaka opisa svojstava lijeka ◀ koordinacijska skupina može odlučiti dati prednost radu na usklađivanju ►C2 sažetaka opisa svojstava lijeka ◀, uzimajući u obzir preporuke Agencije o razredu ili skupini referentnih ►C2 veterinarskih lijekova ◀ koje treba uskladiti kako bi se zaštitilo zdravlje ljudi ili životinja ili okoliš, uključujući mjere ublažavanja kako bi se spriječio rizik za okoliš.

5. Na zahtjev nadležnog tijela u referentnoj državi članici iz stavka 3. ovog članka nositelj odobrenja za stavljanje u promet koordinacijskoj skupini dostavlja sažetak u kojem se detaljno navode razlike između ►C2 sažetaka opisa svojstava lijeka ◀ i svoj prijedlog usklađenog ►C2 sažetka opisa svojstava lijeka ◀, ►C2 upute o lijeku ◀ i označivanja u skladu s člankom 7., potkrijepljen odgovarajućim postojećim podacima dostavljenima u skladu s člankom 8. koji su relevantni za dotični prijedlog usklađivanja.



**▼B**

6. U roku od 180 dana od primitka informacija iz stavka 5. nadležno tijelo u referentnoj državi članici, uz savjetovanje s nositeljem odobrenja za stavljanje u promet, pregledava dokumente dostavljene u skladu sa stavkom 5., sastavlja izvješće i podnosi ga koordinacijskoj skupini i nositelju odobrenja za stavljanje u promet.

7. Nakon primitka izvješća, ako koordinacijska skupina konsenzusom postigne suglasnost o usklađenom ►C2 sažetku opisa svojstava lijeka ◀, nadležno tijelo u referentnoj državi članici evidentira da postoji suglasnost, zaključuje postupak, o tome obavješćuje nositelja odobrenja za stavljanje u promet i tom nositelju odobrenja za stavljanje u promet prosljeđuje usklađeni ►C2 sažetak opisa svojstava lijeka ◀.

8. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u roku koji odredi koordinacijska skupina nadležnim tijelima u svakoj relevantnoj državi članici dostavlja potrebne prijevode ►C2 sažetka opisa svojstava lijeka ◀, ►C2 upute o lijeku ◀ i označivanja u skladu s člankom 7.

9. Nakon što je postignuta suglasnost u skladu sa stavkom 7. nadležna tijela u svakoj relevantnoj državi članici u roku od 30 dana od primitka prijevoda iz stavka 8. mijenjaju odobrenje za stavljanje u promet u skladu s onim što je usuglašeno.

10. Nadležno tijelo u referentnoj državi članici poduzima sve potrebne korake kako bi koordinacijska skupina postigla suglasnost prije pokretanja postupka iz stavka 11.

11. Ako se ne postigne suglasnost zbog nepostojanja konsenzusa oko usklađenog ►C2 sažetka opisa svojstava lijeka ◀ nakon što su uloženi napor iz stavka 10. ovog članka, primjenjuje se postupak upućivanja radi zaštite interesa Unije iz članaka 83. i 84.

12. Kako bi se zadržala postignuta razina usklađenosti ►C2 sažetka opisa svojstava lijeka ◀, za svaku buduću izmjenu dotičnih odobrenja za stavljanje u promet primjenjuje se postupak uzajamnog priznavanja.

*Članak 71.***Postupak usklađivanja ►C2 sažetaka opisa svojstava lijeka ◀ za generičke i hibridne ►C2 veterinarske lijekove ◀**

1. Nakon što se zaključi postupak iz članka 70. i postigne suglasnost o usklađenom sažetku opisa svojstava referentnog ►C2 veterinarskog lijeka ◀, nositelji odobrenja za stavljanje generičkog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ u promet u roku od 60 dana nakon što nadležna tijela u svakoj državi članici donesu odluku i u skladu s člankom 62. podnose zahtjev za usklađivanje sljedećih odjeljaka ►C2 sažetka opisa svojstava lijeka ◀ za dotične generičke ►C2 veterinarske lijekove ◀, ovisno o slučaju:

(a) ciljnih vrsti;

(b) kliničkih podataka iz članka 35. stavka 1. točke (c);

(c) karencije.

**▼B**

2. Odstupajući od stavka 1., u slučaju kada je odobrenje za stavljanje hibridnog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ u promet poduprto dodatnim pretkliničkim ispitivanjima ili kliničkim ispitivanjima, ne smatra se da relevantni odjelci ►C2 sažetaka opisa svojstava lijeka ◀ iz stavka 1. podliježu usklađivanju.

3. Nositelji odobrenja za stavljanje generičkih i hibridnih ►C2 veterinarskih lijekova ◀ u promet ►C2 osiguravaju da su sažeci opisa svojstava za njihove lijekove u osnovi slični ◀ onima za referentne ►C2 veterinarske lijekove ◀.

*Članak 72.***Dokumentacija o sigurnosti za okoliš i procjena rizika koji za okoliš predstavljaju određeni ►C2 veterinarski lijekovi ◀**

Popis iz članka 70. stavka 1. ne sadržava nijedan referentni ►C2 veterinarski lijek ◀ odobren prije 1. listopada 2005. za koji je utvrđeno da je potencijalno štetan za okoliš i za koji nije provedena procjena rizika za okoliš.

Ako je referentni ►C2 veterinarski lijek ◀ odobren prije 1. listopada 2005. te je za njega utvrđeno da je potencijalno štetan za okoliš i za njega nije provedena procjena rizika za okoliš, nadležno tijelo od nositelja odobrenja za stavljanje u promet traži da ažurira relevantnu dokumentaciju o sigurnosti za okoliš iz članka 8. stavka 1. točke (b), uzimajući u obzir preispitivanje iz članka 156. i, ako je primjenjivo, procjenu rizika koji za okoliš predstavljaju generički ►C2 veterinarski lijekovi ◀ ►C2 takvih referentnih lijekova ◀.

*Odjeljak 5.***Farmakovigilacija***Članak 73.***Farmakovigilancijski sustav Unije**

1. Države članice, Komisija, Agencija i nositelji odobrenja za stavljanje u promet surađuju na uspostavi i održavanju farmakovigilancijskog sustava Unije za izvršavanje farmakovigilancijskih zadaća u pogledu neškodljivosti i djelotvornosti odobrenih ►C2 veterinarskih lijekova ◀ kako bi se osigurala kontinuirana procjena omjera koristi i rizika.

2. Nadležna tijela, Agencija i nositelji odobrenja za stavljanje u promet poduzimaju potrebne mjere kako bi stavili na raspolaganje sredstva za prijavljivanje i potaknuli na prijavljivanje sljedećih sumnji na štetne događaje:

- (a) svake nepovoljne i neželjene reakcije na ►C2 veterinarski lijek ◀ koja se pojavila kod bilo koje životinje;
- (b) svakog uočenog izostanka djelotvornosti ►C2 veterinarskog lijeka ◀ nakon što je primijenjen na životinji, neovisno o tome je li primijenjen u skladu sa ►C2 sažetkom opisa svojstava lijeka ◀ ili ne;

**▼B**

- (c) svakog okolišnog incidenta uočenog nakon primjene ► **C2** veterinarskog lijeka ◀ na životinji;
- (d) svake štetne reakcije koja se pojavila kod ljudi izloženih ► **C2** veterinarskom lijeku ◀;
- (e) svakog otkrića farmakološki djelatne tvari ili markera rezidua u proizvodu životinjskog podrijetla čija količina premašuje maksimalne razine rezidua utvrđene u skladu s Uredbom (EZ) br. 470/2009 nakon poštovanja utvrđene karencije;
- (f) svake sumnje na prijenos zaraznog uzročnika putem ► **C2** veterinarskog lijeka ◀;
- (g) svake nepovoljne i neželjene reakcije na lijek za humanu primjenu koja se pojavila kod životinje.

*Članak 74.***Farmakovigilancijska baza podataka Unije**

1. Agencija u suradnji s državama članicama uspostavlja i održava farmakovigilancijsku bazu podataka Unije za prijavljivanje i evidentiranje sumnji na štetne događaje iz članka 73. stavka 2. („farmakovigilancijska baza podataka”), koja uključuje i informacije o kvalificiranoj osobi odgovornoj za farmakovigilanciju kako je navedeno u članku 77. stavku 8., referentne brojeve glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu, rezultate i ishode postupka upravljanja signalima te rezultate inspekcijskih pregleda koji se odnose na farmakovigilanciju u skladu s člankom 126.
2. Farmakovigilancijska baza podataka povezana je s ► **C2** bazom podataka o lijekovima ◀ iz članka 55.
3. Agencija u suradnji s državama članicama i Komisijom sastavlja funkcionalne specifikacije za farmakovigilancijsku bazu podataka.
4. Agencija osigurava da svi prijavljeni podaci budu uneseni u farmakovigilancijsku bazu podataka i da im je moguće pristupiti u skladu s člankom 75.
5. Sustav farmakovigilancijske baze podataka uspostavlja se u obliku mreže za obradu podataka koja omogućuje prijenos podataka između država članica, Komisije, Agencije i nositelja odobrenja za stavljanje u promet kako bi se osiguralo da se u slučaju uzbune povezane s farmakovigilancijskim podacima mogu razmotriti opcije upravljanja rizikom i sve odgovarajuće mjere kako su navedene u člancima 129., 130. i 134.

*Članak 75.***Pristup farmakovigilancijskoj bazi podataka**

1. Nadležna tijela imaju puni pristup farmakovigilancijskoj bazi podataka.

**▼B**

2. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet imaju pristup farmakovigilancijskoj bazi podataka u pogledu podataka koji se odnose na ►**C2** veterinarske lijekove ◀ za koje imaju odobrenje za stavljanje u promet i u pogledu drugih podataka koji nisu povjerljive prirode i koji se odnose na ►**C2** veterinarske lijekove ◀ za koje nemaju odobrenje za stavljanje u promet u mjeri potrebnoj da izvrše svoje farmakovigilancijske dužnosti kako su navedene u člancima 77., 78. i 81.

3. Javnost ima pristup farmakovigilancijskoj bazi podataka, bez mogućnosti promjene informacija koje sadržava, u pogledu sljedećih informacija:

- (a) broja i, najkasnije dvije godine od 28. siječnja 2022., učestalosti sumnji na štetne događaje prijavljenih svake godine, raščlanjenih po ►**C2** veterinarskom lijeku ◀, životinjskoj vrsti i vrsti štetnog događaja na koji se sumnja;
- (b) rezultata i ishoda iz članka 81. stavka 1. nastalih na temelju postupka upravljanja signalima koji je proveo nositelj odobrenja za stavljanje u promet za ►**C2** veterinarske lijekove ◀ ili skupine ►**C2** veterinarskih lijekova ◀.

*Članak 76.***Prijavljivanje i evidentiranje sumnji na štetne događaje**

1. U roku od 30 dana od primitka prijave sumnje na štetni događaj nadležna tijela evidentiraju u farmakovigilancijskoj bazi podataka sve sumnje na štetne događaje koje su im prijavljene i do kojih je došlo na državnom području njihove države članice.

2. Bez odgode i najkasnije 30 dana od primitka prijave sumnje na štetni događaj nositelji odobrenja za stavljanje u promet evidentiraju u farmakovigilancijskoj bazi podataka sve sumnje na štetne događaje koje su im prijavljene i do kojih je došlo u Uniji ili u trećoj zemlji ili koje su objavljene u znanstvenoj literaturi, a povezane su s njihovim odobrenim ►**C2** veterinarskim lijekovima ◀.

3. Agencija može od nositelja odobrenja za stavljanje u promet ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ koji su odobreni prema centraliziranom postupku, ili ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ koji su odobreni prema nacionalnom postupku ako su obuhvaćeni područjem primjene upućivanja radi zaštite interesa Unije iz članka 82., zatražiti da prikuplja posebne farmakovigilancijske podatke uz podatke navedene u članku 73. stavku 2. i da provodi studije o praćenju nakon stavljanja u promet. Agencija navodi detaljne razloge za svoj zahtjev, određuje primjeren rok i o tome obavješćuje nadležna tijela.

4. Nadležna tijela mogu od nositelja odobrenja za stavljanje u promet ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ koji su odobreni prema nacionalnom postupku zatražiti da prikuplja posebne farmakovigilancijske podatke uz podatke navedene u članku 73. stavku 2. i da provodi studije o praćenju nakon stavljanja u promet. Nadležno tijelo navodi detaljne razloge za svoj zahtjev, određuje primjeren rok i o tome obavješćuje ostala nadležna tijela i Agenciju.

**▼B***Članak 77.***Farmakovigilancijske dužnosti nositelja odobrenja za stavljanje u promet**

1. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet uspostavljaju i održavaju sustav za prikupljanje, objedinjavanje i ocjenjivanje informacija o sumnjama na štetne događaje u vezi sa svojim odobrenim ►C2 veterinarskim lijekovima ◀ koji im omogućuje da izvršavaju svoje farmakovigilancijske dužnosti („farmakovigilancijski sustav”).

2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet raspolaže jednim ili više glavnih spisa o farmakovigilancijskom sustavu s detaljnim opisom farmakovigilancijskog sustava u pogledu svojih odobrenih ►C2 veterinarskih lijekova ◀. Za svaki ►C2 veterinarski lijek ◀ nositelj odobrenja za stavljanje u promet nema više od jednog glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu.

3. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet imenuje lokalnog ili regionalnog predstavnika u svrhu primanja prijave sumnji na štetne događaje koji može komunicirati na jezicima relevantne država članica.

4. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet odgovoran je za farmakovigilanciju ►C2 veterinarskog lijeka ◀ za koji ima odobrenje za stavljanje u promet te kontinuirano odgovarajućim sredstvima ocjenjuje omjer koristi i rizika tog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ i, ako je potrebno, poduzima odgovarajuće mjere.

5. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet pridržava se dobre farmakovigilancijske prakse za ►C2 veterinarske lijekove ◀.

6. Komisija provedbenim aktima donosi potrebne mjere u pogledu dobre farmakovigilancijske prakse za ►C2 veterinarske lijekove ◀ te u pogledu formata i sadržaja glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu i njegova sažetka. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

7. Ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet ugovorom povjerava izvršavanje farmakovigilancijskih zadaća trećoj strani, ti se dogovori detaljno utvrđuju u glavnom spisu o farmakovigilancijskom sustavu.

8. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet imenuje jednu ili više kvalificiranih osoba odgovornih za farmakovigilanciju za izvršavanje zadaća predviđenih u članku 78. Te kvalificirane osobe moraju imati boravište i poslovati u Uniji te imati odgovarajuće kvalifikacije i biti trajno na raspolaganju nositelju odobrenja za stavljanje u promet. Za svaki glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu imenuje se samo jedna takva kvalificirana osoba.

9. Izvršavanje zadaća, navedenih u članku 78., kvalificirane osobe odgovorne za farmakovigilanciju iz stavka 8. ovog članka može se ugovorom povjeriti trećoj strani pod uvjetima utvrđenima u tom stavku. U takvim se slučajevima ti dogovori detaljno utvrđuju u ugovoru i uključuju u glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu.

**▼B**

10. Na temelju procjene farmakovigilancijskih podataka i kada je to potrebno nositelj odobrenja za stavljanje u promet bez nepotrebne odgode dostavlja zahtjev za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 62.

11. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet ne smije javno objaviti farmakovigilancijske informacije u vezi s njegovim ►C2 veterinarskim lijekovima ◄, a da o svojoj namjeri nije prethodno ili istodobno obavijestio nadležno tijelo koje je izdalo odobrenje za stavljanje u promet ili Agenciju, ovisno o slučaju.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurava da se ta javna objava prikaže objektivno i da ne dovodi u zabludu.

*Članak 78.***Kvalificirana osoba odgovorna za farmakovigilanciju**

1. Kvalificirana osoba odgovorna za farmakovigilanciju, kako je navedena u članku 77. stavku 8., brine se za izvršavanje sljedećih zadaća:

- (a) izradu i održavanje glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu;
- (b) dodjelu referentnih brojeva glavnom spisu o farmakovigilancijskom sustavu te dostavljanje tog referentnog broja u farmakovigilancijsku ►C2 bazu podataka za svaki lijek ◄;
- (c) obavješćivanje nadležnih tijela i Agencije, ovisno o slučaju, o mjestu poslovanja;
- (d) uspostavu i održavanje sustava koji osigurava da se informacije o svim sumnjama na štetne događaje koje su prijavljene nositelju odobrenja za stavljanje u promet prikupljaju i evidentiraju kako bi bile dostupne najmanje na jednom mjestu u Uniji;
- (e) objedinjavanje izvješća o sumnjama na štetne događaje iz članka 76. stavka 2., njihovu ocjenu, u slučajevima kada je to potrebno, i njihovo evidentiranje u farmakovigilancijskoj bazi podataka;
- (f) osiguravanje da se u potpunosti i bez odgode odgovori na svaki zahtjev nadležnih tijela ili Agencije za dostavljanje dodatnih informacija potrebnih za ocjenjivanje omjera koristi i rizika ►C2 veterinarskog lijeka ◄;
- (g) dostavljanje nadležnim tijelima ili Agenciji, ovisno o slučaju, svih drugih informacija koje su relevantne za otkrivanje promjena u omjeru koristi i rizika ►C2 veterinarskog lijeka ◄, uključujući odgovarajuće informacije o studijama o praćenju nakon stavljanja u promet;
- (h) primjenu postupka upravljanja signalima iz članka 81. i osiguravanje da su uspostavljeni svi mehanizmi za izvršavanje dužnosti iz članka 77. stavka 4.;
- (i) nadziranje farmakovigilancijskog sustava i osiguravanje, ako je potrebno, pripreme i provedbe odgovarajućeg preventivnog ili korektivnog akcijskog plana te, ako je to potrebno, osiguravanje izmjena glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu;

**▼B**

- (j) osiguravanje trajnog osposobljavanja za sve osoblje nositelja odobrenja za stavljanje u promet koje je uključeno u provedbu farmakovigilancijskih aktivnosti;
  - (k) obavješćivanje nadležnih tijela i Agencije o svakoj regulatornoj mjeri koja je poduzeta u trećoj zemlji i povezana je s farmakovigilancijskim podacima, i to u roku od 21 dana od primitka takvih informacija.
2. Kvalificirana osoba iz članka 77. stavka 8. ima ulogu kontaktne točke za nositelja odobrenja za stavljanje u promet u pogledu inspekcijskih pregleda koji se odnose na farmakovigilanciju.

*Članak 79.***Farmakovigilancijske dužnosti nadležnih tijela i Agencije**

1. Nadležna tijela utvrđuju potrebne postupke za ocjenjivanje rezultata i ishoda postupka upravljanja signalima evidentiranih u farmakovigilancijskoj bazi podataka u skladu s člankom 81. stavkom 2. kao i svih sumnji na štetne događaje koje su im prijavljene, razmatraju mogućnosti upravljanja rizikom i poduzimaju sve odgovarajuće mjere iz članaka 129., 130. i 134. u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet.
2. Nadležna tijela mogu veterinarima i drugim zdravstvenim radnicima odrediti strože zahtjeve u pogledu prijavljivanja sumnji na štetne događaje. Agencija može organizirati sastanke ili mrežu za skupine veterinarima ili drugih zdravstvenih radnika ako postoji posebna potreba za prikupljanjem, objedinjavanjem ili analizom posebnih farmakovigilancijskih podataka.
3. Nadležna tijela i Agencija javno objavljuju sve važne informacije o štetnim događajima koji su povezani s primjenom ►C2 veterinarskog lijeka ◄. Te informacije objavljuju se pravodobno putem bilo kojih javno dostupnih sredstava komunikacije uz prethodno ili istodobno slanje obavijesti nositelju odobrenja za stavljanje u promet.
4. Nadležna tijela putem kontrola i inspekcijskih pregleda iz članaka 123. i 126. provjeravaju ispunjavaju li nositelji odobrenja za stavljanje u promet zahtjeve u pogledu farmakovigilancije koji su utvrđeni u ovom odjeljku.
5. Agencija utvrđuje potrebne postupke za ocjenjivanje sumnji na štetne događaje koje su joj prijavljene u vezi s ►C2 veterinarskim lijekovima ◄ odobrenima prema centraliziranom postupku i Komisiji preporučuje mjere za upravljanje rizikom. Komisija poduzima sve odgovarajuće mjere iz članaka 129., 130. i 134. u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet.
6. Nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, mogu u bilo kojem trenutku od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zatražiti da dostavi presliku glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet tu presliku dostavlja najkasnije sedam dana od primitka zahtjeva.

**▼B***Članak 80.***Delegiranje zadaća od strane nadležnog tijela**

1. Nadležno tijelo može bilo koju zadaću koja mu je povjerena kako je navedeno u članku 79. delegirati nadležnom tijelu u drugoj državi članici na temelju njezine pisane suglasnosti.
2. Nadležno tijelo koje delegira obavješćuje Komisiju, Agenciju i ostala nadležna tijela o delegiranju kako je navedeno u stavku 1. i objavljuje tu informaciju.

*Članak 81.***Postupak upravljanja signalima**

1. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet prema potrebi provode postupak upravljanja signalima za svoje ►**C2** veterinarske lijekove ◀, uzimajući u obzir podatke o prodaji i druge relevantne podatke o farmakovigilanciji za koje se može razumno očekivati da su im poznati i koji bi mogli biti korisni za taj postupak upravljanja signalima. Ti podaci mogu uključivati znanstvene informacije prikupljene analizom znanstvene literature.
2. Ako se ishodom postupka upravljanja signalima utvrdi promjena omjera koristi i rizika ili novi rizik, nositelji odobrenja za stavljanje u promet bez odgode, a najkasnije u roku od 30 dana o tome obavješćuju nadležna tijela ili Agenciju, ovisno o slučaju, te poduzimaju potrebne mjere u skladu s člankom 77. stavkom 10.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet barem jednom godišnje u farmakovigilancijsku bazu podataka bilježi sve rezultate i ishode postupka upravljanja signalima, uključujući zaključak o omjeru koristi i rizika, te, ako je to primjenjivo, upućivanja na relevantnu znanstvenu literaturu.

U slučaju ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ iz članka 42. stavka 2. točke (c) nositelj odobrenja za stavljanje u promet u farmakovigilancijsku bazu podataka bilježi sve rezultate i ishode postupka upravljanja signalima, uključujući zaključak o omjeru koristi i rizika, te, ako je to primjenjivo, upućivanje na relevantnu znanstvenu literaturu u skladu s učestalošću navedenom u odobrenju za stavljanje u promet.

3. Nadležna tijela i Agencija mogu odlučiti provesti postupak ciljanog upravljanja signalima za određeni ►**C2** veterinarski lijek ◀ ili skupinu ►**C2** veterinarskih lijekova ◀.
4. Za potrebe stavka 3. Agencija i koordinacijska skupina dijele zadaće povezane s postupkom ciljanog upravljanja signalima i zajedno za svaki ►**C2** veterinarski lijek ◀ ili skupinu ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ odabiru nadležno tijelo ili Agenciju kao tijelo odgovorno za takav postupak ciljanog upravljanja signalima („vodeće tijelo”).



**▼B**

5. Prilikom odabira vodećeg tijela Agencija i koordinacijska skupina uzimaju u obzir pravednu raspodjelu zadaća i izbjegavaju udvostručavanje posla.

6. Ako nadležna tijela ili Komisija, ovisno o slučaju, smatraju da je potrebno daljnje djelovanje, poduzimaju odgovarajuće mjere, kako je navedeno u člancima 129., 130. i 134.

**Odjeljak 6.****Upućivanje radi zaštite interesa Unije***Članak 82.***Područje primjene upućivanja radi zaštite interesa Unije**

1. Ako su u pitanju interesi Unije, a posebno interesi javnog zdravlja ili zdravlja životinja ili okoliša koji su povezani s kakvoćom, neškodljivošću ili djelotvornošću ►**C2** veterinarskih lijekova ◀, nositelj odobrenja za stavljanje u promet, nadležno tijelo ili više njih u jednoj državi članici ili više njih ili Komisija mogu pitanje koje izaziva zabrinutost uputiti Agenciji radi primjene postupka utvrđenog u članku 83. To pitanje koje izaziva zabrinutost mora biti jasno utvrđeno.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet, dotično nadležno tijelo ili Komisija o tome obavješćuju druge dotične strane.

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

4. Agencija može ograničiti upućivanje radi zaštite interesa Unije na određene dijelove uvjeta odobrenja za stavljanje u promet.

*Članak 83.***Postupak upućivanja radi zaštite interesa Unije**

1. Agencija na svojim internetskim stranicama objavljuje informacije o tome da je došlo do upućivanja u skladu s člankom 82. i poziva zainteresirane strane da dostave svoje komentare.

2. Agencija traži od Odbora iz članka 139. da razmotri upućeni predmet. Odbor izdaje obrazloženo mišljenje u roku od 120 dana od upućivanja predmeta Odboru. Odbor može taj rok produžiti za dodatno razdoblje od najviše 60 dana, uzimajući u obzir stajališta dotičnih nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

3. Prije nego što izda mišljenje, Odbor dotičnim nositeljima odobrenja za stavljanje u promet omogućuje da u određenom roku podnesu svoja obrazloženja. Odbor može suspendirati rok iz stavka 2. kako bi dotičnim nositeljima odobrenja za stavljanje u promet omogućio da pripreme obrazloženja.

4. Kako bi razmotrio predmet, Odbor imenuje jednog od svojih članova za izvjestitelja. Odbor može imenovati neovisne stručnjake da ga savjetuju o posebnim pitanjima. Prilikom imenovanja tih stručnjaka Odbor određuje njihove zadaće i rok za izvršenje njihovih zadaća.

**▼B**

5. U roku od 15 dana nakon što Odbor donese mišljenje Agencija ga prosljeđuje državama članicama, Komisiji i dotičnim nositeljima odobrenja za stavljanje u promet, zajedno s izvješćem o ocjeni jednog ili više ►C2 veterinarskih lijekova ◀ i razlozima za njegove zaključke.

6. U roku od 15 dana od primitka mišljenja Odbora nositelj odobrenja za stavljanje u promet može pisanim putem obavijestiti Agenciju da namjerava zatražiti ponovno razmatranje tog mišljenja. U tom slučaju, nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavlja Agenciji detaljne razloge za taj zahtjev za ponovno razmatranje u roku od 60 dana od primitka mišljenja.

7. U roku od 60 dana od primitka zahtjeva iz stavka 6. Odbor ponovno razmatra svoje mišljenje. Razlozi za doneseni zaključak prilažu se izvješću o ocjeni iz stavka 5.

*Članak 84.***Odluka nakon upućivanja radi zaštite interesa Unije**

1. U roku od 15 dana od primitka mišljenja iz članka 83. stavka 5. i podložno postupcima iz članka 83. stavaka 6. i 7. Komisija priprema nacrt odluke. Ako nacrt odluke nije u skladu s mišljenjem Agencije, Komisija u prilogu tom nacrtu odluke pruža detaljno objašnjenje razloga tih razlika.

2. Komisija dostavlja nacrt odluke državama članicama.

3. Komisija provedbenim aktima donosi odluku o upućivanju radi zaštite interesa Unije. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2. Osim ako je drukčije navedeno u obavijesti o upućivanju u skladu s člankom 82., odluka Komisije primjenjuje se na ►C2 veterinarske lijekove ◀ na koje se odnosi upućivanje.

4. Ako su ►C2 veterinarski lijekovi ◀ na koje se odnosi upućivanje odobreni u skladu s nacionalnim postupkom, postupkom uzajamnog priznavanja ili decentraliziranim postupkom, odluka Komisije iz stavka 3. upućuje se svim državama članicama te se dostavlja za informaciju dotičnim nositeljima odobrenja za stavljanje u promet.

5. Nadležna tijela i dotični nositelji odobrenja za stavljanje u promet poduzimaju sve potrebne mjere u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet za dotične ►C2 veterinarske lijekove ◀ radi usklađivanja s odlukom Komisije iz stavka 3. ovog članka u roku od 30 dana od priopćenja odluke, osim ako je u toj odluci utvrđen drugi rok. Takve mjere prema potrebi uključuju zahtjev nositelju odobrenja za stavljanje u promet da podnese zahtjev za izmjenu iz članka 62. stavka 1.

6. U slučaju ►C2 veterinarskih lijekova ◀ odobrenih prema centraliziranom postupku, na koje se odnosi upućivanje, Komisija šalje svoju odluku iz stavka 3. nositelju odobrenja za stavljanje u promet te ju priopćuje i državama članicama.

7. Za ►C2 veterinarske lijekove ◀ koji su odobreni prema nacionalnom postupku, a koji su bili predmet postupka upućivanja, primjenjuje se postupak uzajamnog priznavanja.

▼ **B**

## POGLAVLJE V.

**HOMEOPATSKI ► C2 VETERINARSKI LIJEKOVI ◀**

## Članak 85.

**Homeopatski ► C2 veterinarski lijekovi ◀**

1. Homeopatski ► C2 veterinarski lijekovi ◀ koji ispunjavaju uvjete utvrđene u članku 86. registriraju se u skladu s člankom 87.
2. Homeopatski ► C2 veterinarski lijekovi ◀ koji ne ispunjavaju uvjete utvrđene u članku 86. podliježu članku 5.

## Članak 86.

**Registriranje homeopatskih ► C2 veterinarski lijekova ◀**

1. Homeopatski ► C2 veterinarski lijek ◀ koji ispunjava sve sljedeće uvjete podliježe postupku registracije:
  - (a) primjenjuje se putem opisanim u Europskoj farmakopeji ili, ako ta farmakopeja ne postoji, farmakopejama koje se službeno koriste u državama članicama;
  - (b) stupanj razrjeđenja dovoljan je da jamči njegovu neškodljivost i ne smije sadržavati više od jednog dijela izvorne tinkture na 10 000 dijelova;
  - (c) na označivanju ili u bilo kojim informacijama povezanim s njim nisu navedene terapijske indikacije.
2. Države članice mogu utvrditi dodatne postupke za registraciju homeopatskih ► C2 veterinarskih lijekova ◀ uz one utvrđene u ovom poglavlju.

## Članak 87.

**Zahtjev i postupak za registraciju homeopatskih ► C2 veterinarskih lijekova ◀**

1. U zahtjev za registraciju homeopatskog ► C2 veterinarskog lijeka ◀ moraju biti uključeni sljedeći dokumenti:
  - (a) znanstveni naziv ili drugi naziv iz farmakopeje homeopatske izvorne tinkture ili tinktura te navod puta primjene, farmaceutskog oblika i stupnja razrjeđenja koji se registriraju;
  - (b) dokumentaciju u kojoj je opisano kako se homeopatska izvorna tinktura ili tinkture dobivaju i kontroliraju te kojom se dokazuje njihova homeopatska primjena, na temelju odgovarajućih bibliografskih podataka; ako je riječ o homeopatskim ► C2 veterinarskim lijekovima ◀ koji sadržavaju biološke tvari, opis mjera koje su poduzete kako bi se osigurala odsutnost patogena;
  - (c) dokumentaciju o proizvodnji i kontroli pojedinog farmaceutskog oblika i opis metode razrjeđivanja i potencijacije;
  - (d) odobrenje za proizvodnju tog homeopatskog ► C2 veterinarskog lijeka ◀;

**▼B**

- (e) primjerke svih dobivenih registracija za isti homeopatski ►C2 veterinarski lijek ◀ u drugim državama članicama;
  - (f) tekst koji će se nalaziti na ►C2 uputi o lijeku ◀ te na vanjskom pakiranju i unutarnjem pakiranju homeopatskog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ koji se registriraju;
  - (g) podatke o stabilnosti homeopatskog ►C2 veterinarskog lijeka ◀;
  - (h) u slučaju homeopatskih ►C2 veterinarskih lijekova ◀ namijenjenih primjeni na životinjskim vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane, djelatne su tvari one farmakološki djelatne tvari koje su dopuštene u skladu s Uredbom (EZ) br. 470/2009 i svim aktima donesenima na temelju te uredbe.
2. Zahtjev za registraciju može obuhvaćati seriju homeopatskih ►C2 veterinarskih lijekova ◀ istog farmaceutskog oblika dobivenih od iste homeopatske izvorne tinkture ili tinktura.
  3. Nadležno tijelo može odrediti uvjete pod kojima se registrirani homeopatski ►C2 veterinarski lijek ◀ smije staviti na raspolaganje.
  4. Postupak registracije homeopatskog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ dovršava se u roku od 90 dana od podnošenja valjanog zahtjeva.
  5. Nositelj registracije homeopatskih ►C2 veterinarskih lijekova ◀ ima iste obveze kao i nositelj odobrenja za stavljanje u promet, podložno članku 2. stavku 5.
  6. Registracija homeopatskog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ može se izdati samo podnositelju zahtjeva koji ima poslovni nastan u Uniji. Zahtjev poslovnog nastana u Uniji primjenjuje se i na nositelje registracije.

*POGLAVLJE VI.***PROIZVODNJA, UVOZ I IZVOZ***Članak 88.***Odobrenja za proizvodnju**

1. Odobrenje za proizvodnju potrebno je za obavljanje bilo koje od sljedećih aktivnosti:
  - (a) proizvodnju ►C2 veterinarskih lijekova ◀ čak i ako su namijenjeni samo za izvoz;
  - (b) obavljanje bilo kojeg dijela procesa proizvodnje ►C2 veterinarskog lijeka ◀ ili dovođenja ►C2 veterinarskog lijeka ◀ u konačno stanje, uključujući njegovu preradu, sastavljanje, pakiranje i prepakiranje, označivanje i ponovno označivanje, skladištenje, sterilizaciju, ispitivanje ili puštanje u promet radi opskrbe u sklopu tog procesa; ili
  - (c) uvoz ►C2 veterinarskih lijekova ◀.
2. Neovisno o stavku 1. ovog članka, države članice mogu odlučiti da odobrenje za proizvodnju nije potrebno za pripremu, dijeljenje, promjene pakiranja ili izgleda ►C2 veterinarskih lijekova ◀ ako se ti postupci obavljaju isključivo radi izravnog prometa na malo u skladu s člancima 103. i 104.

**▼B**

3. Ako se primjenjuje stavak 2., ►C2 uputa o lijeku ◀ daje se sa svakim pojedinačnim dijelom i jasno se naznačuju broj serije i rok valjanosti.
4. Nadležna tijela evidentiraju odobrenja za proizvodnju koja su izdala u bazi podataka o proizvodnji i prometu na veliko, uspostavljenoj u skladu s člankom 91.
5. Odobrenja za proizvodnju valjana su u cijeloj Uniji.

*Članak 89.***Zahtjev za izdavanje odobrenja za proizvodnju**

1. Zahtjev za izdavanje odobrenja za proizvodnju podnosi se nadležnom tijelu u državi članici u kojoj se nalazi mjesto proizvodnje.
2. Zahtjev za izdavanje odobrenja za proizvodnju sadržava barem sljedeće informacije:
  - (a) ►C2 veterinarske lijekove ◀ koji će se proizvoditi ili uvoziti;
  - (b) naziv ili naziv trgovačkog društva i stalnu adresu ili registrirano sjedište podnositelja zahtjeva;
  - (c) farmaceutske oblike koji će se proizvoditi ili uvoziti;
  - (d) podatke o mjestu proizvodnje na kojem će se ►C2 veterinarski lijekovi ◀ proizvoditi ili uvoziti;
  - (e) izjavu kojom se potvrđuje da podnositelj zahtjeva ispunjava zahtjeve utvrđene u člancima 93. i 97.

*Članak 90.***Postupak izdavanja odobrenja za proizvodnju**

1. Prije izdavanja odobrenja za proizvodnju nadležno tijelo provodi inspekcijski pregled mjesta proizvodnje.
2. Nadležno tijelo može zatražiti od podnositelja zahtjeva da podnese dodatne informacije, uz one dostavljene u zahtjevu u skladu s člankom 89. Ako nadležno tijelo iskoristi to pravo, rok iz stavka 4. ovog članka ne teče ili se prekida dok podnositelj zahtjeva ne dostavi tražene dodatne podatke.
3. Odobrenje za proizvodnju odnosi se samo na mjesto proizvodnje i farmaceutske oblike koji su navedeni u zahtjevu iz članka 89.
4. Države članice utvrđuju postupke za izdavanje i odbijanje odobrenja za proizvodnju. Takvi postupci ne premašuju 90 dana od datuma kad nadležno tijelo primi zahtjev za izdavanje odobrenja za proizvodnju.
5. Odobrenje za proizvodnju može se izdati uvjetno, podložno zahtjevu da podnositelj zahtjeva poduzme mjere ili uvede posebne postupke u određenom roku. Ako je odobrenje za proizvodnju izdano uvjetno, ono se suspendira ili ukida ako se ti zahtjevi ne ispune.

*Članak 91.***Baza podataka o proizvodnji i prometu na veliko**

1. Agencija uspostavlja i vodi bazu podataka Unije o proizvodnji, uvozu i prometu na veliko („baza podataka o proizvodnji i prometu na veliko”).
2. Baza podataka o proizvodnji i prometu na veliko sadržava informacije o izdavanju, suspendiranju ili ukidanju, od strane nadležnih tijela, svih odobrenja za proizvodnju, odobrenja za promet na veliko, potvrda o dobroj proizvođačkoj praksi te registracija proizvođača, uvoznika i distributera djelatnih tvari.
3. Nadležna tijela unose u bazu podataka o proizvodnji i prometu na veliko informacije o odobrenjima za proizvodnju i za promet na veliko i potvrđama izdanima u skladu s člancima 90., 94. i 100., zajedno s informacijama o uvoznicima, proizvođačima i distributerima djelatnih tvari registriranim u skladu s člankom 95.
4. U suradnji s državama članicama i Komisijom, Agencija sastavlja funkcionalne specifikacije za bazu podataka o proizvodnji i prometu na veliko, koje uključuju i format za elektroničko podnošenje podataka.
5. Agencija osigurava da se informacije koje se prijavljuju u bazu podataka o proizvodnji i prometu na veliko objedinjuju, stavljaju na raspolaganje i dijele.
6. Nadležna tijela imaju puni pristup bazi podataka o proizvodnji i prometu na veliko.
7. Javnost ima pristup informacijama u bazi podataka o proizvodnji i prometu na veliko, bez mogućnosti promjene informacija koje sadržava.

*Članak 92.***Zahtjev za izmjenu odobrenja za proizvodnju**

1. Ako nositelj odobrenja za proizvodnju zatraži izmjenu tog odobrenja za proizvodnju, postupak razmatranja tog zahtjeva ne smije trajati dulje od 30 dana od dana kada je nadležno tijelo primilo zahtjev. U opravdanim slučajevima, među ostalim i u slučajevima u kojima je potreban inspekcijski pregled, nadležno tijelo može produljiti taj rok na 90 dana.
2. U zahtjevu iz stavka 1. navodi se opis tražene izmjene.
3. U roku iz stavka 1. nadležno tijelo može zahtijevati od nositelja odobrenja za proizvodnju da u određenom roku dostavi dodatne informacije te može odlučiti izvršiti inspekcijski pregled. Postupak se suspendira dok se ne dostave dodatne informacije.
4. Nadležno tijelo ocjenjuje zahtjev iz stavka 1., obavješćuje nositelja odobrenja za proizvodnju o ishodu ocjenjivanja te prema potrebi mijenja odobrenje za proizvodnju i prema potrebi ažurira bazu podataka o proizvodnji i prometu na veliko.

**▼B***Članak 93.***Obveze nositelja odobrenja za proizvodnju**

1. Nositelj odobrenja za proizvodnju mora:
  - (a) imati na raspolaganju prikladne i dostatne prostore, tehničku opremu te prostor i opremu za ispitivanje, za aktivnosti navedene u njegovom odobrenju za proizvodnju;
  - (b) imati na raspolaganju usluge najmanje jedne kvalificirane osobe iz članka 97. i osigurati da ta kvalificirana osoba djeluje u skladu s tim člankom;
  - (c) omogućiti kvalificiranoj osobi iz članka 97. da obavlja svoje dužnosti, osobito tako da joj omogući pristup svim potrebnim dokumentima i prostorijama i da joj stavi na raspolaganje svu potrebnu tehničku opremu te prostor i opremu za ispitivanje;
  - (d) obavijestiti nadležno tijelo najmanje 30 dana prije zamjene kvalificirane osobe iz članka 97. ili, ako prethodna obavijest nije moguća jer je zamjena neočekivana, o njoj odmah obavijestiti nadležno tijelo;
  - (e) imati na raspolaganju usluge osoblja koje su u skladu s pravnim zahtjevima relevantne države članice u pogledu proizvodnje i kontrole;
  - (f) dopustiti predstavnicima nadležnog tijela stalni pristup svojim prostorima u svakom trenutku;
  - (g) voditi detaljnu evidenciju o svim ►C2 veterinarskim lijekovima ◀ koje nositelj odobrenja za proizvodnju isporučuje, u skladu s člankom 96., te čuvati uzorke iz svake serije;
  - (h) isporučivati ►C2 veterinarske lijekove ◀ samo distributerima ►C2 veterinarskih lijekova ◀ na veliko;
  - (i) odmah obavijestiti nadležno tijelo i nositelja odobrenja za stavljanje u promet ako nositelj odobrenja za proizvodnju dobije informaciju da su ►C2 veterinarski lijekovi ◀ koji su obuhvaćeni njegovim odobrenjem za proizvodnju krivotvoreni ili se sumnja da su krivotvoreni, neovisno o tome jesu li ti ►C2 veterinarski lijekovi ◀ bili distribuirani u okviru legalnog lanca opskrbe ili nezakonito, uključujući nezakonitu prodaju putem usluga informacijskog društva;
  - (j) poštovati dobru proizvođačku praksu za ►C2 veterinarske lijekove ◀ i upotrebljavati kao ishodišne materijale samo djelatne tvari proizvedene u skladu s dobrom proizvođačkom praksom za djelatne tvari i distribuirane u skladu s dobrom distribucijskom praksom za djelatne tvari;
  - (k) provjeriti da svaki proizvođač, distributer i uvoznik unutar Unije od kojeg nositelj odobrenja za proizvodnju pribavlja djelatne tvari registriran pri nadležnom tijelu države članice u kojoj proizvođač, distributer i uvoznik imaju poslovni nastan, u skladu s člankom 95.;
  - (l) provoditi revizije, na temelju procjene rizika, nad proizvođačima, distributerima i uvoznicima od kojih nositelj odobrenja za proizvodnju pribavlja djelatne tvari.

**▼B**

2. Komisija provedbenim aktima donosi mjere o dobroj proizvođačkoj praksi za ►**C2** veterinarske lijekove ◀ i djelatne tvari koje se upotrebljavaju kao ishodišni materijali, navedene u stavku 1. točki (j) ovog članka. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

*Članak 94.***Potvrde o dobroj proizvođačkoj praksi**

1. U roku od 90 dana od inspekcijskog pregleda, nadležno tijelo izdaje potvrdu o dobroj proizvođačkoj praksi proizvođača za dotično mjesto proizvodnje ako je inspekcijskim pregledom utvrđeno da je predmetni proizvođač usklađen sa zahtjevima utvrđenima u ovoj Uredbi i s provedbenim aktom iz članka 93. stavka 2.

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

3. Zaključci doneseni na temelju inspekcijskog pregleda izvršenog kod proizvođača valjani su u cijeloj Uniji.

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

5. Uvoznici ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ osiguravaju, prije njihove opskrbe u Uniji, da proizvođač s poslovnim nastanom u trećoj zemlji posjeduje potvrdu o dobroj proizvođačkoj praksi koju je izdalo nadležno tijelo ili, ako je treća zemlja stranka dogovora sklopljenog između Unije i treće zemlje, da postoji jednakovrijedna potvrda.

*Članak 95.***Uvoznici, proizvođači i distributeri djelatnih tvari s poslovnim nastanom u Uniji**

1. Uvoznici, proizvođači i distributeri djelatnih tvari koje se upotrebljavaju kao ishodišni materijal u ►**C2** veterinarskim lijekovima ◀, koji imaju poslovni nastan u Uniji, registriraju svoju djelatnost pri nadležnom tijelu države članice u kojoj imaju poslovni nastan i poštuju dobru proizvođačku praksu ili, ovisno o slučaju, dobru distribucijsku praksu.

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

- (a) naziv ili naziv trgovačkog društva i stalnu adresu ili registrirano sjedište,
- (b) djelatne tvari koje se uvoze, proizvode ili distribuiraju;
- (c) podatke o prostorima i tehničkoj opremi.



**▼B**

3. Uvoznici, proizvođači i distributeri djelatnih tvari iz stavka 1. podnose obrazac za registraciju nadležnom tijelu najmanje 60 dana prije namjeravanog početka njihove djelatnosti. Uvoznici, proizvođači i distributeri djelatnih tvari koji su započeli sa svojom djelatnošću prije 28. siječnja 2022. podnose obrazac za registraciju nadležnom tijelu do 29. ožujka 2022.

4. Nadležno tijelo može na temelju procjene rizika odlučiti provesti inspekcijski pregled. Ako nadležno tijelo u roku od 60 dana od primitka obrasca za registraciju obavijesti o tome da će provesti inspekcijski pregled, djelatnost ne smije početi prije nego što nadležno tijelo obavijesti da djelatnost može početi. U tom slučaju nadležno tijelo provodi inspekcijski pregled i uvoznicima, proizvođačima i distributerima djelatnih tvari iz stavka 1. priopćuje rezultate inspekcijskog pregleda u roku od 60 dana od obavijesti o namjeri izvršavanja pregleda. Ako nadležno tijelo u roku od 60 dana od primitka obrasca za registraciju ne obavijesti o tome da će provesti inspekcijski pregled, djelatnost može početi.

5. Uvoznici, proizvođači i distributeri djelatnih tvari iz stavka 1. jednom godišnje nadležnom tijelu dostavljaju popis promjena do kojih je došlo u pogledu informacija dostavljenih u obrascu za registraciju. Oni odmah obavješćuju nadležno tijelo o svim promjenama koje mogu utjecati na kakvoću ili sigurnost djelatnih tvari koje se proizvode, uvoze ili distribuiraju.

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

7. Ovim se člankom ne dovodi u pitanje članak 94.

8. Komisija provedbenim aktima donosi mjere o dobroj distribucijskoj praksi za djelatne tvari koje se upotrebljavaju kao ishodišni materijali u ►C2 veterinarskim lijekovima ◄. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

*Članak 96.***Vođenje evidencije**

1. Nositelj odobrenja za proizvodnju evidentira sljedeće informacije za sve ►C2 veterinarske lijekove ◄ koje isporučuje:

- (a) datum transakcije;
- (b) naziv ►C2 veterinarskog lijeka ◄ i, ako je to primjenjivo, broj odobrenja za stavljanje u promet, kao i, ovisno o slučaju, farmaceutski oblik i jačinu;
- (c) isporučenu količinu;
- (d) naziv ili naziv trgovačkog društva i stalnu adresu ili registrirano sjedište primatelja;
- (e) broj serije,
- (f) rok valjanosti.

**▼B**

2. Evidencija iz stavka 1. mora biti na raspolaganju za inspekcijski pregled nadležnim tijelima godinu dana od isteka roka valjanosti serije ili najmanje pet godina od evidentiranja, ovisno o tome što je dulje.

*Članak 97.***Kvalificirana osoba odgovorna za proizvodnju i puštanje serije u promet**

1. Nositelj odobrenja za proizvodnju mora imati stalno na raspolaganju usluge najmanje jedne kvalificirane osobe koja ispunjava uvjete utvrđene u ovom članku, a koja je posebno odgovorna za izvršavanje dužnosti iz ovog članka.

2. Kvalificirana osoba iz stavka 1. mora imati sveučilišnu diplomu iz jedne od sljedećih znanstvenih disciplina ili iz više njih: farmacije, medicine, veterine, kemije, farmaceutske kemije i tehnologije ili biologije.

**▼C1**

3. ►**C2** Kvalificirana osoba iz stavka 1. mora imati praktično iskustvo od najmanje dvije godine u poduzeću ili poduzećima koja su odobreni proizvođači, u osiguravanju kakvoće lijekova, kvalitativnoj analizi lijekova, kvantitativnoj analizi djelatnih tvari ◀ i provjerama potrebnima za osiguranje kakvoće ►**C2** veterinarskih lijekova ◀.

**▼B**

Trajanje praktičnog iskustva koje se zahtijeva u prvom podstavku može biti kraće za godinu dana ako završeni sveučilišni studij traje najmanje pet godina, a za godinu i pol ako završeni sveučilišni studij traje najmanje šest godina.

4. Nositelj odobrenja za proizvodnju, ako je riječ o fizičkoj osobi, može preuzeti odgovornost iz stavka 1. ako osobno ispunjava uvjete iz stavaka 2. i 3.

5. Nadležno tijelo može utvrditi prikladne administrativne postupke kojima se provjerava da kvalificirana osoba iz stavka 1. ispunjava uvjete iz stavaka 2. i 3.

6. Kvalificirana osoba iz stavka 1. osigurava da je svaka serija ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ proizvedena u skladu s dobrom proizvođačkom praksom i ispitana u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet. Ta kvalificirana osoba u tu svrhu priprema izvješće o kontroli. Ta izvješća o kontroli valjana su u cijeloj Uniji.

7. Ako se ►**C2** veterinarski lijekovi ◀ uvoze, kvalificirana osoba iz stavka 1. osigurava da je svaka uvezena proizvodna serija u Uniji podvrgnuta potpunoj kvalitativnoj i kvantitativnoj analizi barem svih djelatnih tvari te svim drugim ispitivanjima potrebnima da se osigura kakvoća ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ u skladu sa zahtjevima odobrenja za stavljanje u promet, kao i da je proizvedena serija u skladu s dobrom proizvođačkom praksom.

**▼B**

8. Kvalificirana osoba iz stavka 1. vodi evidenciju o svakoj proizvodnoj seriji puštenoj u promet. Ta se evidencija ažurira ovisno o odvijanju aktivnosti i mora biti na raspolaganju nadležnom tijelu godinu dana od isteka roka valjanosti serije ili najmanje pet godina od evidentiranja, ovisno o tome što je dulje.

9. Ako se ►C2 veterinarski lijekovi ◀ koji su proizvedeni u Uniji izvoze, a zatim ponovno uvoze u Uniju iz treće zemlje, primjenjuje se stavak 6.

10. Ako se ►C2 veterinarski lijekovi ◀ uvoze iz trećih zemalja s kojima Unija ima dogovore o primjeni standarda dobre proizvođačke prakse koji su najmanje jednakovrijedni onima koji su utvrđeni u skladu s člankom 93. stavkom 2. te ako je dokazano da su u zemlji izvoznici provedena ispitivanja iz stavka 6. ovog članka, kvalificirana osoba može sastaviti izvješće o kontroli iz stavka 6. ovog članka bez provođenja potrebnih ispitivanja iz stavka 7. ovog članka, osim ako nadležno tijelo države članice uvoza odluči drukčije.

*Članak 98.***Potvrde za ►C2 veterinarske lijekove ◀**

1. Na zahtjev proizvođača ili izvoznika ►C2 veterinarskih lijekova ◀ ili na zahtjev tijela treće zemlje uvoznice, nadležno tijelo ili Agencija potvrđuje sljedeće:

- (a) da proizvođač ima odobrenje za proizvodnju;
- (b) da proizvođač ima potvrdu o dobroj proizvođačkoj praksi iz članka 94.; ili
- (c) da je dotičnom ►C2 veterinarskom lijeku ◀ izdano odobrenje za stavljanje u promet u toj državi članici ili, u slučaju zahtjeva upućenog Agenciji, da mu je izdano odobrenje za stavljanje u promet prema centraliziranom postupku.

2. Pri izdavanju tih potvrda nadležno tijelo ili Agencija, ovisno o slučaju, uzima u obzir relevantne važeće administrativne dogovore u pogledu sadržaja i oblika takvih potvrda.

*POGLAVLJE VII.***OPSKRBA I PRIMJENA****Odjeljak 1.****Promet na veliko***Članak 99.***Odobrenja za promet na veliko**

1. Promet ►C2 veterinarskih lijekova ◀ na veliko podliježe posjedovanju odobrenja za promet na veliko.

2. Nositelji odobrenja za promet na veliko moraju imati poslovni nastan u Uniji.

**▼ B**

3. Odobrenja za promet na veliko valjana su u cijeloj Uniji.

**▼ C2**

4. Države članice mogu odlučiti da opskrbe malim količinama veterinarskih lijekova između dvaju trgovaca na malo u istoj državi članici ne podliježu zahtjevu posjedovanja odobrenja za promet na veliko.

**▼ B**

5. Odstupajući od stavka 1., od nositelja odobrenja za proizvodnju ne zahtijeva se posjedovanje odobrenja za promet na veliko kad je riječ o ► **C2** veterinarskim lijekovima ◀ koji su obuhvaćeni odobrenjem za proizvodnju.

6. Komisija provedbenim aktima donosi mjere o dobroj distribucijskoj praksi za ► **C2** veterinarske lijekove ◀. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

*Članak 100.***Podnošenje zahtjeva i postupak izdavanja odobrenja za promet na veliko**

1. Zahtjev za izdavanje odobrenja za promet na veliko podnosi se nadležnom tijelu u državi članici u kojoj se nalaze prostor ili prostori distributera na veliko.

2. Podnositelj zahtjeva mora u zahtjevu dokazati da su ispunjeni sljedeći zahtjevi:

- (a) podnositelj zahtjeva ima na raspolaganju tehnički kvalificirano osoblje, a osobito barem jednu osobu koja je određena kao odgovorna osoba i koja ispunjava uvjete predviđene nacionalnim pravom;
- (b) podnositelj zahtjeva ima odgovarajući i dovoljno velik prostor koji ispunjava zahtjeve koje utvrđuje relevantna država članica u pogledu skladištenja ► **C2** veterinarskih lijekova ◀ ► **C2** i rukovanja takvim lijekovima ◀;
- (c) podnositelj zahtjeva ima plan kojim se jamči učinkovita provedba svakog povlačenja ili opoziva iz prometa koje nalože nadležna tijela ili Komisija ili koje se provodi u suradnji s proizvođačem ili nositeljem odobrenja za stavljanje u promet dotičnog ► **C2** veterinarskog lijeka ◀;
- (d) podnositelj zahtjeva ima odgovarajući sustav vođenja evidencije kojim se osigurava ispunjavanje zahtjeva iz članka 101.;
- (e) podnositelj zahtjeva ima izjavu kojom se potvrđuje da on ispunjava zahtjeve iz članka 101.

3. Države članice utvrđuju postupke za izdavanje, odbijanje, suspenziranje, ukidanje ili promjenu odobrenja za promet na veliko.

4. Postupci iz stavka 3. ne smiju trajati dulje od 90 dana počevši, ako je primjenjivo, od datuma na koji je nadležno tijelo primilo zahtjev u skladu s nacionalnim pravom.

5. Nadležno tijelo:

- (a) obavješćuje podnositelja zahtjeva o ishodu ocjenjivanja:

**▼B**

- (b) izdaje, odbija ili mijenja odobrenje za promet na veliko; i
- (c) unosi relevantne informacije o odobrenju u bazu podataka o proizvodnji i prometu na veliko iz članka 91.

*Članak 101.***Obveze distributera na veliko**

1. Distributer na veliko nabavlja ►C2 veterinarske lijekove ◀ samo od nositelja odobrenja za proizvodnju ili drugih nositelja odobrenja za promet na veliko.
2. Distributer na veliko isporučuje ►C2 veterinarske lijekove ◀ samo osobama kojima je dopušteno obavljati promet na malo u državi članici u skladu s člankom 103. stavkom 1., drugim distributerima ►C2 veterinarskih lijekova ◀ na veliko te drugim osobama ili subjektima u skladu s nacionalnim pravom.
3. Nositelj odobrenja za promet na veliko mora stalno imati na raspolaganju usluge najmanje jedne osobe odgovorne za promet na veliko.

**▼C2**

4. Distributeri na veliko u okviru svojih odgovornosti osiguravaju odgovarajuću i neprekidnu opskrbu veterinarskim lijekom osobama koje su ovlaštene za njegovu opskrbu u skladu s člankom 103. stavkom 1. kako bi se pokrile zdravstvene potrebe životinja u relevantnoj državi članici.

**▼B**

5. Distributer na veliko mora poštovati dobru distribucijsku praksu za ►C2 veterinarske lijekove ◀ kako je navedeno u članku 99. stavku 6.
6. Distributeri na veliko odmah obavješćuju nadležno tijelo i, ako je primjenjivo, nositelja odobrenja za stavljanje u promet o ►C2 veterinarskim lijekovima ◀ koje prime ili koji su im ponuđeni, a za koje utvrde da su krivotvoreni ili za koje se sumnja da su krivotvoreni.
7. Distributer na veliko za svaku transakciju vodi detaljnu evidenciju barem o sljedećim informacijama:
  - (a) datumu transakcije;
  - (b) nazivu ►C2 veterinarskog lijeka ◀, uključujući, prema potrebi, farmaceutski oblik i jačinu;
  - (c) broju serije,
  - (d) roku valjanosti ►C2 veterinarskog lijeka ◀;
  - (e) primljenoj ili isporučenoj količini, uz podatke o veličini i broju pakiranja;

**▼B**

(f) nazivu ili nazivu trgovačkog društva i stalnoj adresi ili registriranom sjedištu dobavljača ako je riječ o kupnji ili primatelja ako je riječ o prodaji.

8. Najmanje jednom godišnje nositelj odobrenja za promet na veliko provodi detaljnu reviziju zaliha te uspoređuje evidentirane ulaze i izlaze ►C2 veterinarskih lijekova ◀ s ►C2 veterinarskim lijekovima ◀ koji su trenutno na zalih. Moraju se evidentirati sva utvrđena odstupanja. Ta je evidencija na raspolaganju nadležnim tijelima za inspekcijski pregled tijekom razdoblja od pet godina.

*Članak 102.***Paralelni promet ►C2 veterinarskim lijekovima ◀**

1. U svrhu paralelnog prometa ►C2 veterinarskim lijekovima ◀ distributer na veliko osigurava da ►C2 veterinarski lijek ◀ koji namjerava pribaviti iz neke države članice („država članica izvora”) i distribuirati u drugu državu članicu („određena država članica”) i ►C2 veterinarski lijek ◀ koji je već odobren u određenoj državi članici imaju zajedničko podrijetlo. Smatra se da ►C2 veterinarski lijekovi ◀ imaju zajedničko podrijetlo ako ispunjavaju sve sljedeće uvjete:

- (a) imaju isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih i pomoćnih tvari;
- (b) imaju isti farmaceutski oblik;
- (c) imaju iste kliničke podatke i, ako je to primjenjivo, karenciju; i
- (d) proizveo ih je isti proizvođač ili proizvođač koji djeluje na temelju licencije prema istoj formuli.

2. Kad je riječ o ►C2 veterinarskim lijekovima ◀ pribavljenima iz države članice izvora, poštuju se zahtjevi u pogledu označivanja i jezični zahtjevi određene države članice.

3. Nadležna tijela utvrđuju administrativne postupke za paralelni promet ►C2 veterinarskim lijekovima ◀ ►C2 i administrativne postupke za odobravanje zahtjeva za paralelni promet takvim lijekovima ◀.

4. Nadležna tijela određene države članice stavljaju na raspolaganje javnosti u ►C2 bazi podataka o lijekovima ◀, kako je navedeno u članku 55., popis ►C2 veterinarskih lijekova ◀ koji su u paralelnom prometu u toj državi članici.

5. Distributer na veliko koji nije nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavješćuje nositelja odobrenja za stavljanje u promet i nadležno tijelo države članice izvora o svojoj namjeri da stavljanja u paralelni promet ►C2 veterinarskih lijekova ◀ u određenoj državi članici.

6. Svaki distributer na veliko koji namjerava stavljati u paralelni promet ►C2 veterinarske lijekove ◀ u određenoj državi članici mora ispuniti barem sljedeće obveze:

- (a) podnijeti izjavu nadležnom tijelu u određenoj državi članici i poduzeti odgovarajuće mjere kako bi osigurao da će ga distributer na veliko u državi članici izvora obavješćivati o svim problemima u vezi s farmakovigilancijom;

**▼B**

- (b) obavijestiti nositelja odobrenja za stavljanje u promet u određenoj državi članici o ►C2 veterinarskom lijeku ◀ koji se pribavlja iz države članice izvora, a koji se namjerava staviti u promet u određenoj državi članici, najmanje mjesec dana prije nego što nadležnom tijelu podnese zahtjev za paralelni promet tim ►C2 veterinarskim lijekom ◀;
- (c) podnijeti pisanu izjavu nadležnom tijelu određene države članice da je nositelj odobrenja za stavljanje u promet u određenoj državi članici obaviješten u skladu s točkom (b), zajedno s preslikom te obavijesti;
- (d) ne stavljati u promet ►C2 veterinarski lijek ◀ koji je opozvan iz prometa u državi članici izvora ili određenoj državi članici zbog razloga povezanih s kakvoćom, neškodljivošću ili djelotvornošću;
- (e) evidentirati sumnju na štetne događaje i o njima izvijestiti nositelja odobrenja za stavljanje u promet ►C2 veterinarskog lijeka ◀ koji je stavljen u paralelni promet.
7. Popisu iz stavka 4. prilažu se sljedeće informacije za sve ►C2 veterinarske lijekove ◀:
- (a) naziv ►C2 veterinarskih lijekova ◀;
- (b) djelatne tvari;
- (c) farmaceutski oblici;
- (d) klasifikacija ►C2 veterinarskih lijekova ◀ u određenoj državi članici;
- (e) broj odobrenja za stavljanje ►C2 veterinarskih lijekova ◀ u promet u državi članici izvora;
- (f) broj odobrenja za stavljanje ►C2 veterinarskih lijekova ◀ u promet u određenoj državi članici;
- (g) naziv ili naziv trgovačkog društva i stalna adresa ili registrirano sjedište distributera na veliko u državi članici izvora i distributera na veliko u određenoj državi članici.
8. Ovaj se članak ne primjenjuje na ►C2 veterinarske lijekove ◀ odobrene prema centraliziranom postupku.

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

**P r o m e t n a m a l o***Članak 103.***Promet ►C2 veterinarskih lijekova ◀ na malo i vođenje evidencije**

1. Pravila o prometu ►C2 veterinarskim lijekovima ◀ na malo određuju se nacionalnim pravom, osim ako je drukčije predviđeno ovom Uredbom.
2. Ne dovodeći u pitanje članak 99. stavak 4., trgovci ►C2 veterinarskim lijekovima ◀ na malo pribavljaju ►C2 veterinarske lijekove ◀ samo od nositelja odobrenja za promet ►C2 veterinarskih lijekova ◀ na veliko.
3. Trgovci ►C2 veterinarskim lijekovima ◀ na malo za svaku transakciju ►C2 veterinarskih lijekova ◀ za koju se u skladu s člankom 34. zahtijeva veterinarski recept vode detaljnu evidenciju o sljedećim informacijama:

**▼ B**

- (a) datumu transakcije;
- (b) nazivu ► **C2** veterinarskog lijeka ◀, uključujući, prema potrebi, farmaceutski oblik i jačinu;
- (c) broju serije,
- (d) primljenoj ili isporučenoj količini;
- (e) nazivu ili nazivu trgovačkog društva i stalnoj adresi ili registriranom sjedištu dobavljača ako je riječ o kupnji ili primatelja ako je riječ o prodaji.
- (f) imenima i podacima za kontakt veterinara koji je izdao recept i, ako je potrebno, preslici veterinarskog recepta;
- (g) broju odobrenja za stavljanje u promet.

4. Države članice mogu, ako smatraju da je to potrebno, zahtijevati da trgovci na malo vode detaljnu evidenciju o svim transakcijama ► **C2** veterinarskih lijekova ◀ koji se ne izdaju na veterinarski recept.

5. Najmanje jednom godišnje trgovac na malo provodi detaljnu reviziju zaliha te uspoređuje evidentirane ulaze i izlaze ► **C2** veterinarskih lijekova ◀ s ► **C2** veterinarskim lijekovima ◀ koji su trenutačno na zalihi. Moraju se evidentirati sva utvrđena odstupanja. Rezultati detaljne revizije i evidencija iz stavka 3. ovog članka na raspolaganju su nadležnim tijelima za inspekcijski pregled, u skladu s člankom 123., tijekom razdoblja od pet godina.

6. Države članice mogu odrediti uvjete, opravdane razlozima zaštite javnog zdravlja i zdravlja životinja ili okoliša, za promet ► **C2** veterinarskih lijekova ◀ na malo na njihovu državnom području pod uvjetom da su ti uvjeti u skladu s pravom Unije, da su proporcionalni i nediskriminirajući.

*Članak 104.***Promet ► C2 veterinarskih lijekova ◀ na malo na daljinu****▼ C2**

1. Osobe kojima je dopušteno obavljati opskrbu veterinarskim lijekovima u skladu s člankom 103. stavkom 1. ove Uredbe mogu nuditi veterinarske lijekove putem usluga informacijskog društva u smislu Direktive (EU) 2015/1535 Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(7)</sup> fizičkim i pravnim osobama s poslovnim nastanom u Uniji, pod uvjetom da se ti veterinarski lijekovi ne izdaju na veterinarski recept u skladu s člankom 34. ove Uredbe i da su u skladu s ovom Uredbom i primjenjivim pravom države članice u kojoj se veterinarski lijekovi prodaju na malo.

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



## ▼B

2. ►C2 Odstupajući od stavka 1. ovog članka, države članice mogu osobama kojima je dopušteno obavljati opskrbu veterinarskim lijekovima u skladu s člankom 103. stavkom 1. ◀ dopustiti da nude ►C2 veterinarske lijekove ◀ koji se izdaju na veterinarski recept u skladu s člankom 34. putem usluga informacijskog društva, pod uvjetom da je ta država članica uvela sigurni sustav za te opskrbe. Takvo dopuštenje izdaje se samo osobama s poslovnim nastanom na njihovu državnom području, a opskrba se odvija samo na državnom području te države članice.

3. Država članica iz stavka 2. osigurava da postoje prilagođene mjere kako bi se zajamčilo da se zahtjevi koji se odnose na veterinarski recept poštuju u pogledu opskrbe putem usluga informacijskog društva i obavješćuje Komisiju i druge države članice ako primjenjuje odstupanje iz stavka 2. te, prema potrebi, surađuje s Komisijom i drugim državama članicama kako bi se izbjegle sve neželjene posljedice takve opskrbe. Države članice utvrđuju pravila o odgovarajućim sankcijama kako bi osigurale poštovanje donesenih nacionalnih pravila, uključujući pravila o povlačenju takvih dopuštenja.

4. Osobe i aktivnosti iz stavaka 1. i 2. ovog članka podliježu kontrolama iz članka 123. od strane nadležnih tijela države članice u kojoj trgovac na malo ima poslovni nastan.

5. Uz zahtjeve u pogledu informacija koji su utvrđeni u članku 6. Direktive 2000/31/EZ Europskog parlamenta i Vijeća<sup>(8)</sup>, trgovci na malo koji nude ►C2 veterinarske lijekove ◀ putem usluga informacijskog društva moraju pružiti barem sljedeće informacije:

- (a) podatke za kontakt nadležnog tijela države članice u kojoj trgovac na malo koji nudi ►C2 veterinarske lijekove ◀ ima poslovni nastan;
- (b) poveznicu na internetske stranice države članice poslovnog nastana, uspostavljene u skladu sa stavkom 8. ovog članka;
- (c) zajednički logotip izrađen u skladu sa stavkom 6. ovog članka, koji je jasno istaknut na svakoj stranici internetskih stranica koje se odnose na nuđenje ►C2 veterinarskih lijekova ◀ na prodaju na daljinu i koje sadržavaju poveznicu na unos trgovca na malo u popis trgovaca na malo s dopuštanjem iz stavka 8. točke (c) ovog članka.

6. Komisija uspostavlja zajednički logotip u skladu s člankom 7., prepoznatljiv u cijeloj Uniji, koji omogućuje identifikaciju države članice u kojoj osoba koja nudi ►C2 veterinarske lijekove ◀ na prodaju na daljinu ima poslovni nastan. Logotip mora biti jasno istaknut na internetskim stranicama putem kojih se ►C2 veterinarski lijekovi ◀ nude na prodaju na daljinu.

7. Komisija provedbenim aktima donosi dizajn zajedničkog logotipa iz stavka 6. ovog članka. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

<sup>(8)</sup> Direktiva 2000/31/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 8. lipnja 2000. o određenim pravnim aspektima usluga informacijskog društva na unutarnjem tržištu, posebno elektroničke trgovine (Direktiva o elektroničkoj trgovini) (SL L 178, 17.7.2000., str. 1.).

**▼B**

8. Svaka država članica uspostavlja internetske stranice koje se odnose na prodaju ►C2 veterinarskih lijekova ◀ na daljinu i koje pružaju barem sljedeće informacije:

- (a) informacije o njezinu nacionalnom pravu koje se primjenjuje na nuđenje ►C2 veterinarskih lijekova ◀ na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva, u skladu sa stavcima 1. i 2., uključujući informacije o činjenici da ►C2 među državama članicama mogu postojati razlike u klasifikaciji opskrbe veterinarskim lijekovima ◀;
- (b) informacije o zajedničkom logotipu;
- (c) popis trgovaca na malo s poslovnim nastanom u državi članici kojima je dopušteno da nude ►C2 veterinarske lijekove ◀ na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva u skladu sa stavcima 1. i 2. te adrese internetskih stranica tih trgovaca na malo.

9. Agencija uspostavlja internetske stranice koje sadržavaju informacije o zajedničkom logotipu. Na internetskim stranicama Agencije izričito se navodi da internetske stranice država članica sadržavaju informacije o osobama kojima je dopušteno da nude ►C2 veterinarske lijekove ◀ na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva u relevantnoj državi članici.

10. Države članice mogu odrediti uvjete, opravdane razlozima zaštite javnog zdravlja, za promet na malo, na njihovu državnom području, ►C2 veterinarskim lijekovima ◀ koji se nude na prodaju na daljinu putem usluga informacijskog društva.

11. Internetske stranice koje su uspostavile države članice sadržavaju poveznicu na internetske stranice Agencije, uspostavljene u skladu sa stavkom 9.

### Članak 105.

#### Veterinarski recepti

1. Veterinarski recept za ►C2 antimikrobni lijek ◀ za metafilaksu izdaje se tek nakon što veterinar dijagnosticira zaraznu bolest.

2. Veterinar mora biti u stanju obrazložiti izdavanje recepta za ►C2 antimikrobne lijekove ◀, posebno ako se izdaje za metafilaksu ili profilaksu.

3. Veterinarski recept izdaje se tek nakon što veterinar obavi klinički pregled ili drugu odgovarajuću procjenu zdravstvenog stanja životinje ili skupine životinja.

4. Odstupajući od članka 4. točke 33. i stavka 3. ovog članka, država članica može dopustiti da veterinarski recept izdaje stručna osoba koja nije veterinar, a koja je za to kvalificirana u skladu s nacionalnim pravom primjenjivim u trenutku stupanja na snagu ove Uredbe. Takvi recepti valjani su samo u toj državi članici i ne obuhvaćaju recepte za ►C2 antimikrobne lijekove ◀ i bilo koje druge ►C2 veterinarske lijekove ◀ za koje je potrebna dijagnoza veterinara.

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

**▼ B**

5. Veterinarski recept sadržava najmanje sljedeće elemente:
- (a) identifikaciju životinje ili skupine životinja koje se liječi;
  - (b) puno ime i podatke za kontakt vlasnika ili držatelja životinje;
  - (c) datum izdavanja;
  - (d) puno ime i podatke za kontakt veterinara, uključujući, ako postoji, broj ovlaštenja veterinara;
  - (e) potpis ili jednakovrijedan elektronički oblik identifikacije veterinara;

**▼ C2**

- (f) naziv propisanog lijeka, uključujući djelatne tvari koje sadržava;

**▼ B**

- (g) farmaceutski oblik i jačinu;
- (h) propisanu količinu ili broj pakiranja, uključujući veličinu pakiranja;
- (i) režim doziranja;
- (j) za životinjske vrste koje se koriste za proizvodnju hrane, karenciju, čak i ako je ona nula;
- (k) sva upozorenja potrebna kako bi se osigurala pravilna primjena među ostalim, ako je to relevantno, kako bi se osigurala razborita primjena antimikrobika;

**▼ C2**

- (l) ako se lijek propisuje u skladu s člancima 112., 113. i 114., izjavu o tome;
- (m) ako se lijek propisuje u skladu s člankom 107. stavcima 3. i 4., izjavu o tome.

**▼ B**

6. ►**C2** Propisana količina lijekova ograničuje se na količinu potrebnu za dotično liječenje ili terapiju. ◀ ►**C2** Antimikrobni lijekovi ◀ za metafilaksu ili profilaksu propisuju se samo na ograničeno trajanje kojim se obuhvaća rizično razdoblje.

7. Veterinarski recepti izdani u skladu sa stavkom 3. priznaju se u cijeloj Uniji.

8. Komisija može provedbenim aktima utvrditi standardni obrazac za zahtjeve iz stavka 5. ovog članka. Taj standardni obrazac dostupan je i u elektroničkom obliku. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

**▼ C2**

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

**▼ B**

10. Veterinarski recept za ►**C2** antimikrobne lijekove ◀ vrijedi pet dana od datuma njegovog izdavanja.

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

**▼B**

12. Ne dovodeći u pitanje članak 34., ►C2 veterinarski lijek ◄ koji je u skladu s tim člankom klasificiran u skupinu onih koji se izdaju na veterinarski recept veterinar može osobno primijeniti i bez veterinarskog recepta, osim ako je primjenjivim nacionalnim pravom drukčije predviđeno. Veterinar vodi evidenciju o takvoj osobnoj primjeni bez recepta u skladu s primjenjivim nacionalnim pravom.

## Odjeljak 3.

**Primjena***Članak 106.***▼C2****Primjena lijekova****▼B**

1. ►C2 Veterinarski lijekovi ◄ primjenjuju se u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet.

2. Primjenom ►C2 veterinarskih lijekova ◄ u skladu s ovim odjeljkom ne dovode se u pitanje članci 46. i 47. Uredbe (EU) 2016/429.

3. Države članice mogu utvrditi sve postupke koje smatraju potrebnima za provedbu članaka od 110. do 114. i članka 116.

4. Države članice mogu, ako je to propisno opravdano, odlučiti da određeni ►C2 veterinarski lijek ◄ smije primjenjivati samo veterinar.

5. Inaktivirani imunološki ►C2 veterinarski lijekovi ◄ iz članka 2. stavka 3. primjenjuju se na tamo navedenim životinjama samo u iznimnim okolnostima, u skladu s veterinarskim receptom, i ako za ciljnu životinjsku vrstu i indikaciju nije odobren neki imunološki ►C2 veterinarski lijek ◄.

6. Komisija donosi delegirane akte u skladu s člankom 147. radi dopune ovog članka, prema potrebi, kojima se uspostavljaju pravila o odgovarajućim mjerama za osiguranje djelotvorne i neškodljive primjene ►C2 veterinarskih lijekova ◄ koji su odobreni i propisani za oralnu primjenu drugim putevima različitima od ljekevite hrane za životinje, primjerice za miješanje vode za piće s ►C2 veterinarskim lijekom ◄ ili ručno miješanje ►C2 veterinarskog lijeka ◄ u hranu za životinje koje držatelji životinja potom daju životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane. Komisija pri donošenju tih delegiranih akata uzima u obzir znanstveno mišljenje Agencije.

*Članak 107.***Primjena ►C2 antimikrobnih lijekova ◄**

1. ►C2 Antimikrobni lijekovi ◄ ne smiju se primjenjivati rutinski niti kao nadomjestak za lošu higijenu, neadekvatan uzgoj ili nedostatak skrbi, ili kao nadomjestak za loše vođenje poljoprivrednoga gospodarstva.

2. ►C2 Antimikrobni lijekovi ◄ ne smiju se primjenjivati na životinjama radi poticanja rasta ni radi povećanja prinosa.

**▼ B**

3. ► **C2** Antimikrobni lijekovi ◀ ne smiju se primjenjivati za profilaksu, osim u iznimnim slučajevima u kojima se primjenjuju na pojedinačne životinje ili na ograničeni broj životinja, kada je rizik od infekcije ili zarazne bolesti veoma visok, a posljedice vjerojatno ozbiljne.

**▼ C2**

U takvim slučajevima primjena antibiotičkih lijekova za profilaksu ograničava se isključivo na pojedinačnu životinju, u skladu s uvjetima utvrđenima u prvom podstavku.

**▼ B**

4. ► **C2** Antimikrobni lijekovi ◀ smiju se primjenjivati za metafilaksu samo kada je rizik od širenja infekcije ili zarazne bolesti unutar skupine životinja velik i ako nema odgovarajuće alternative. Države članice mogu dati smjernice u pogledu takvih odgovarajućih alternativa i pružaju aktivnu potporu razvoju i primjeni smjernica kojima se promiče razumijevanje faktora rizika povezanih s metafilaksom i koje uključuju kriterije za primjenu metafilakse.

**▼ C2**

5. Lijekovi koji sadržavaju određene antimikrobike, navedene u članku 37. stavku 5., ne primjenjuju se u skladu s člancima 112., 113. i 114.

**▼ B**

6. Komisija može provedbenim aktima, uzimajući u obzir znanstveno mišljenje Agencije, utvrditi popis antimikrobika koji se:

- (a) ne primjenjuju u skladu s člancima 112., 113. i 114.; ili
- (b) primjenjuju u skladu s člancima 112., 113. i 114. samo pod određenim uvjetima.

Pri donošenju tih provedbenih akata Komisija uzima u obzir sljedeće kriterije:

- (a) rizik za zdravlje životinja ili za javno zdravlje ako se antimikrobik primjenjuje u skladu s člancima 112., 113. i 114.;
- (b) rizik za zdravlje životinja ili za javno zdravlje u slučaju razvoja antimikrobne rezistencije;
- (c) dostupnost drugih načina liječenja životinja;
- (d) dostupnost drugih antimikrobnih liječenja za ljude;
- (e) posljedice za akvakulturu i poljoprivredu ako se oboljela životinja ne liječi.

Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

7. Država članica može dodatno ograničiti ili zabraniti primjenu određenih antimikrobika na životinjama na svojem državnom području ako je primjena tih antimikrobika u suprotnosti s provedbom nacionalne politike o razboritoj primjeni antimikrobika.

8. Mjere koje države članice donesu na temelju stavka 7. moraju biti proporcionalne i opravdane.

9. Države članice obavješćuju Komisiju o svim mjerama donesenima na temelju stavka 7.

**▼ B***Članak 108.***Evidencija koju vode vlasnici ili držatelji životinja koje se koriste za proizvodnju hrane****▼ C2**

1. Vlasnici ili, ako životinje ne drže vlasnici, držatelji životinja koje se koriste za proizvodnju hrane vode evidenciju o lijekovima koje primjenjuju i, ako je to primjenjivo, čuvaju kopiju veterinarskog recepta.

**▼ B**

2. Evidencija iz stavka 1. uključuje:

**▼ C2**

- (a) datum prve primjene lijeka na životinjama;
- (b) naziv lijeka;
- (c) primijenjenu količinu lijeka;
- (d) naziv ili naziv trgovačkog društva i stalnu adresu ili registrirano sjedište dobavljača;
- (e) dokaz o nabavi lijekova koje primjenjuju;

**▼ B**

- (f) identifikaciju životinje ili skupine životinja koje se liječi;
- (g) ime i podatke za kontakt veterinara koji je izdao recept, ako je to primjenjivo;
- (h) karenciju, čak i ako je ona nula;
- (i) trajanje liječenja.

3. Ako su informacije koje treba evidentirati u skladu sa stavkom 2. ovog članka već dostupne u kopiji veterinarskog recepta, u evidenciji koja se vodi na poljoprivrednom gospodarstvu ili, za kopitare, u identifikacijskom dokumentu koji se izdaje jedanput tijekom života iz članka 8. stavka 4., nije ih potrebno zasebno evidentirati.

4. Države članice mogu utvrditi dodatne zahtjeve u pogledu evidencija koje vode vlasnici ili držatelji životinja koje se koriste za proizvodnju hrane.

5. Informacije iz te evidencije na raspolaganju su nadležnim tijelima za inspekcijske preglede u skladu s člankom 123. u razdoblju od najmanje pet godina.

*Članak 109.***Obveze u pogledu vođenja evidencije za kopitare**

1. Komisija donosi delegirane akte u skladu s člankom 147. radi dopune ove Uredbe u pogledu sadržaja i oblika informacija potrebnih za primjenu članka 112. stavka 4. i članka 115. stavka 5., a koji trebaju biti sadržani u identifikacijskom dokumentu koji se izdaje jedanput tijekom života iz članka 8. stavka 4.

2. Komisija provedbenim aktima utvrđuje standardne obrasce za unos informacija potrebnih za primjenu članka 112. stavka 4. i članka 115. stavka 5., a koji trebaju biti sadržani u identifikacijskom dokumentu koji se izdaje jedanput tijekom života iz članka 8. stavka 4. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

**▼B***Članak 110.***Primjena imunoloških ►C2 veterinarskih lijekova ◀**

1. Nadležna tijela mogu, u skladu s primjenjivim nacionalnim pravom, zabraniti proizvodnju, uvoz, distribuciju, posjedovanje, prodaju, opskrbu ili primjenu imunoloških ►C2 veterinarskih lijekova ◀ na svojem državnom području ili dijelu tog područja ako je ispunjen barem jedan od sljedećih uvjeta:

**▼C2**

- (a) primjena lijeka na životinjama može ugroziti provedbu nacionalnog programa za dijagnosticiranje, suzbijanje ili iskorjenjivanje bolesti životinja;
- (b) primjena lijeka na životinjama može uzrokovati teškoće u utvrđivanju nepostojanja bolesti kod živih životinja ili kontaminacije hrane ili drugih proizvoda dobivenih od liječenih životinja;
- (c) sojevi uzročnika bolesti za koje je lijek namijenjen kako bi se razvila imunost uglavnom, u smislu geografske rasprostranjenosti, nisu prisutni na dotičnom državnom području.

**▼B**

2. Odstupajući od članka 106. stavka 1. ove Uredbe i u nedostatku ►C2 veterinarskog lijeka ◀ kako je navedeno u članku 116. ove Uredbe, u slučaju izbijanja neke od bolesti s popisa kako je navedeno u članku 5. Uredbe (EU) 2016/429 ili emergentne bolesti kako je navedeno u članku 6. te uredbe, nadležno tijelo može dopustiti primjenu imunološkog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ koji nije odobren unutar Unije.

3. Odstupajući od članka 106. stavka 1. ove Uredbe, ako je imunološki ►C2 veterinarski lijek ◀ bio odobren, ali više nije dostupan unutar Unije za bolest koja nije navedena u članku 5. ili 6. Uredbe (EU) 2016/429, ali koja je već prisutna u Uniji, nadležno tijelo može, u interesu zdravlja i dobrobiti životinja te javnog zdravlja, od slučaja do slučaja dopustiti primjenu imunološkog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ koji nije odobren unutar Unije.

4. Nadležno tijelo bez odgode obavješćuje Komisiju o primjeni stavaka 1., 2. i 3. te o uvjetima koji su određeni za provedbu tih stavaka.

5. Ako se životinja treba izvesti u treću zemlju i stoga u toj trećoj zemlji podliježe posebnim obvezujućim zdravstvenim pravilima, nadležno tijelo može dopustiti primjenu, samo za dotičnu životinju, imunološkog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ koji nije obuhvaćen odobrenjem za stavljanje u promet u relevantnoj državi članici, ali je njegova primjena dopuštena u trećoj zemlji u koju se ta životinja treba izvesti.

*Članak 111.***Primjena ►C2 veterinarskih lijekova ◀ od strane veterinara koji pružaju usluge u drugim državama članicama**

1. Veterinaru koji pruža usluge u državi članici koja nije ona u kojoj veterinar ima poslovni nastan („država članica domaćin”) dopušteno je posjedovati ►C2 veterinarske lijekove ◀ koji nisu odobreni u

**▼B**

državi članici domaćinu i primjenjivati ih na životinjama ili skupinama životinjama koje veterinar liječi u potrebnoj količini koja ne premašuje količinu koja je potrebna za liječenje koje je propisao veterinar, ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:

- (a) odobrenje za stavljanje u promet ►C2 veterinarskog lijeka ◀ koji treba primijeniti na životinjama izdala su nadležna tijela države članice u kojoj veterinar ima poslovni nastan ili Komisija;
- (b) dotične ►C2 veterinarske lijekove ◀ veterinar prevozi u njihovu originalnom pakiranju;
- (c) veterinar postupuje u skladu s dobrom veterinarskom praksom koja se primjenjuje u državi članici domaćinu;
- (d) veterinar određuje karenciju navedenu na označivanju ili ►C2 uputi o lijeku ◀ ►C2 veterinarskog lijeka ◀ koji se primjenjuje;
- (e) veterinar vlasniku ili držatelju životinja koje liječi u državi članici domaćinu ne prodaje ►C2 veterinarske lijekove ◀, osim ako je to dopušteno pravilima države članice domaćina.

2. Stavak 1. ne primjenjuje se na imunološke ►C2 veterinarske lijekove ◀, osim u slučaju toksina i seruma.

*Članak 112.*

**Primjena ►C2 ————— ◀ lijekova izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet na životinjskim vrstama koje se ne koriste za proizvodnju hrane**

1. Odstupajući od članka 106. stavka 1., ako u državi članici ne postoji odobreni ►C2 veterinarski lijek ◀ za indikaciju povezanu sa životinjskom vrstom koja se ne koristi za proizvodnju hrane, nadležni veterinar može na izravnu osobnu odgovornost, a posebno da bi se izbjeglo nanošenje neprihvatljive patnje, iznimno liječiti dotične životinje sljedećim ►C2 ————— ◀ lijekom:

- (a) ►C2 veterinarskim lijekom ◀ koji je u relevantnoj državi članici ili u drugoj državi članici odobren u skladu s ovom Uredbom za primjenu na istoj vrsti ili na drugoj životinjskoj vrsti za istu indikaciju ili drugu indikaciju;
- (b) ako ne postoji ►C2 veterinarski lijek ◀ kako je naveden u točki (a) ovog stavka, lijekom za humanu primjenu koji je odobren u skladu s Direktivom 2001/83/EZ ili Uredbom (EZ) br. 726/2004;
- (c) ako ne postoji ►C2 ————— ◀ lijek kako je naveden u točki (a) ili (b) ovog stavka, ►C2 veterinarskim lijekom ◀ pripremljenim *ex tempore* u skladu s uvjetima veterinarskog recepta.



## ▼B

2. Osim u pogledu imunoloških ►C2 veterinarskih lijekova ◀, ako nije dostupan ►C2 ————— ◀ lijek kako je naveden u stavku 1., nadležni veterinar može na izravnu osobnu odgovornost, a posebno da bi se izbjeglo nanošenje neprihvatljive patnje, iznimno liječiti životinju koja se ne koristi za proizvodnju hrane ►C2 veterinarskim lijekovima ◀ odobrenim u trećoj zemlji za istu životinjsku vrstu i istu indikaciju.
3. Veterinar može taj ►C2 ————— ◀ lijek primijeniti osobno ili dopustiti da to učini druga osoba na njegovu odgovornost, u skladu s nacionalnim odredbama.
4. Ovaj članak primjenjuje se i u slučaju kada veterinar liječi životinju vrste kopitara, pod uvjetom da je u identifikacijskom dokumentu koji se izdaje jedanput tijekom života iz članka 8. stavka 4. navedeno da nije namijenjena klanju za prehranu ljudi.
5. Ovaj članak primjenjuje se i kada odobreni ►C2 veterinarski lijek ◀ nije dostupan u relevantnoj državi članici.

## Članak 113.

**Primjena ►C2 ————— ◀ lijekova izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet na kopnenim životinjskim vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane**

1. Odstupajući od članka 106. stavka 1., ako u državi članici ne postoji odobreni ►C2 veterinarski lijek ◀ za indikaciju povezanu s kopnenom životinjskom vrstom koja se koristi za proizvodnju hrane, nadležni veterinar može na izravnu osobnu odgovornost, a posebno da bi se izbjeglo nanošenje neprihvatljive patnje, iznimno liječiti dotične životinje sljedećim ►C2 ————— ◀ lijekom:
- (a) ►C2 veterinarskim lijekom ◀ koji je u relevantnoj državi članici ili u drugoj državi članici odobren u skladu s ovom Uredbom za primjenu na istoj ili na drugoj kopnenoj životinjskoj vrsti koja se koristi za proizvodnju hrane, za istu indikaciju ili drugu indikaciju;
- (b) ako ne postoji ►C2 veterinarski lijek ◀ kako je naveden u točki (a) ovog stavka, ►C2 veterinarskim lijekom ◀ koji je odobren u skladu s ovom Uredbom u relevantnoj državi članici za primjenu na životinjskoj vrsti koja se ne koristi za proizvodnju hrane, za istu indikaciju;
- (c) ako ne postoji ►C2 veterinarski lijek ◀ kako je naveden u točki (a) ili (b) ovog stavka, lijekom za humanu primjenu koji je odobren u skladu s Direktivom 2001/83/EZ ili Uredbom (EZ) br. 726/2004; ili
- (d) ako ne postoji ►C2 ————— ◀ lijek kako je naveden u točki (a), (b) ili (c) ovog stavka, ►C2 veterinarskim lijekom ◀ pripremljenim *ex tempore* u skladu s uvjetima veterinarskog recepta.

2. Osim u pogledu imunoloških ►C2 veterinarskih lijekova ◀, ako nije dostupan ►C2 ————— ◀ lijek kako je naveden u stavku 1., nadležni veterinar može na izravnu osobnu odgovornost, a posebno da bi se izbjeglo nanošenje neprihvatljive patnje životinji, iznimno liječiti kopnene životinje koje se koriste za proizvodnju hrane ►C2 veterinarskim lijekom ◀ odobrenim u trećoj zemlji za istu životinjsku vrstu i istu indikaciju.

## ▼B

3. Veterinar može taj ►C2 ————— ◀ lijek primijeniti osobno ili dopustiti da to učini druga osoba na njegovu odgovornost, u skladu s nacionalnim odredbama.
4. Farmakološki djelatne tvari u ►C2 ————— ◀ lijeku koji se primjenjuje u skladu sa stavcima 1. i 2. ovog članka dopuštene su u skladu s Uredbom (EZ) br. 470/2009 i svim aktima donesenima na temelju te uredbe.
5. Ovaj članak primjenjuje se i kada odobreni ►C2 veterinarski lijek ◀ nije dostupan u relevantnoj državi članici.

## Članak 114.

**Primjena ►C2 ————— ◀ lijekova na akvatičnim vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane**

1. Odstupajući od članka 106. stavka 1., ako u državi članici ne postoji odobreni ►C2 veterinarski lijek ◀ za indikaciju povezanu s akvatičnom vrstom koja se koristi za proizvodnju hrane, nadležni veterinar može na izravnu osobnu odgovornost, a posebno da bi se izbjeglo nanošenje neprihvatljive patnje, liječiti dotične životinje sljedećim ►C2 ————— ◀ lijekom:

- (a) ►C2 veterinarskim lijekom ◀ koji je u relevantnoj državi članici ili u drugoj državi članici odobren u skladu s ovom Uredbom za primjenu na istoj ili na drugoj akvatičnoj vrsti koja se koristi za proizvodnju hrane, za istu indikaciju ili drugu indikaciju;
- (b) ako ne postoji ►C2 veterinarski lijek ◀ kako je naveden u točki (a) ovog stavka, ►C2 veterinarskim lijekom ◀ koji je u relevantnoj državi članici ili u drugoj državi članici odobren u skladu s ovom Uredbom za primjenu na kopnenoj vrsti koja se koristi za proizvodnju hrane i koji sadržava tvar s popisa utvrđenog u skladu sa stavkom 3.;
- (c) ako ne postoji ►C2 veterinarski lijek ◀ kako je naveden u točki (a) ili (b) ovog stavka, lijekom za humanu primjenu koji je odobren u skladu s Direktivom 2001/83/EZ ili Uredbom (EZ) br. 726/2004 i koji sadržava tvar s popisa utvrđenog u skladu sa stavkom 3. ovog članka; ili
- (d) ako ne postoji ►C2 ————— ◀ lijek kako je naveden u točki (a), (b) ili (c) ovog stavka, ►C2 veterinarskim lijekom ◀ pripremljenim *ex tempore* u skladu s uvjetima veterinarskog recepta.

2. Odstupajući od stavka 1. točaka (b) i (c), i dok se ne utvrdi popis iz stavka 3., nadležni veterinar može na izravnu osobnu odgovornost, a posebno da bi se izbjeglo nanošenje neprihvatljive patnje, iznimno liječiti akvatične vrste koje se koriste za proizvodnju hrane na određenom gospodarstvu sljedećim ►C2 ————— ◀ lijekom:

- (a) ►C2 veterinarskim lijekom ◀ koji je u relevantnoj državi članici ili drugoj državi članici odobren u skladu s ovom Uredbom za primjenu na kopnenoj životinjskoj vrsti koja se koristi za proizvodnju hrane;
- (b) ako ne postoji ►C2 veterinarski lijek ◀ kako je naveden u točki (a) ovog stavka, lijekom za humanu primjenu koji je odobren u skladu s Direktivom 2001/83/EZ ili Uredbom (EZ) br. 726/2004.

**▼ B**

3. Komisija provedbenim aktima, najkasnije pet godina od 28. siječnja 2022., utvrđuje popis tvari koje se koriste u ►C2 veterinarskim lijekovima ◀ odobrenima u Uniji za primjenu na kopnenim životinjskim vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane ili tvari koje su sadržane u lijeku za humanu primjenu koji je odobren u skladu s Direktivom 2001/83/EZ ili Uredbom (EZ) br. 726/2004, a koji se u skladu sa stavkom 1. ovog članka mogu primjenjivati na akvatičnim vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

Pri donošenju tih provedbenih akata Komisija uzima u obzir sljedeće kriterije:

- (a) rizike za okoliš ako se akvatične vrste koje se koriste za proizvodnju hrane liječe tim tvarima;
- (b) utjecaj na zdravlje životinja i javno zdravlje ako se oboljele akvatične vrste koje se koriste za proizvodnju hrane ne mogu liječiti antimikrobikom s popisa u skladu s člankom 107. stavkom 6.;

**▼ C2**

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

**▼ B**

4. Osim u pogledu imunoloških ►C2 veterinarskih lijekova ◀, ako nije dostupan ►C2 ————— ◀ lijek kako je naveden u stavicima 1. i 2., nadležni veterinar može na izravnu osobnu odgovornost, a posebno da bi se izbjeglo nanošenje neprihvatljive patnje, iznimno liječiti akvatične vrste životinja koje se koriste za proizvodnju hrane ►C2 veterinarskim lijekom ◀ odobrenim u trećoj zemlji za istu vrstu životinja i istu indikaciju.

5. Veterinar može taj ►C2 ————— ◀ lijek primijeniti osobno ili dopustiti da to učini druga osoba na njegovu odgovornost, u skladu s nacionalnim odredbama.

6. Farmakološki djelatne tvari u ►C2 ————— ◀ lijeku koji se primjenjuje u skladu sa stavicima 1., 2. i 4. ovog članka dopuštene su u skladu s Uredbom (EZ) br. 470/2009 i svim aktima donesenima na temelju te uredbe.

7. Ovaj članak primjenjuje se i kada odobreni ►C2 veterinarski lijek ◀ nije dostupan u relevantnoj državi članici.

*Članak 115.***▼ C2**

**Karencija za lijekove koji se primjenjuju izvan uvjeta odobrenja za stavljanje u promet na životinjskim vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane**

**▼ B**

1. ►C2 Za potrebe članka 113. i 114., osim ako je za primijenjeni lijek karencija za predmetnu životinjsku vrstu predviđena ◀ u ►C2 sažetku opisa svojstava lijeka ◀, karenciju određuje veterinar u skladu sa sljedećim kriterijima:

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

**▼ B**

- i. najdulje karencije koja je u njegovom ► **C2** sažetku opisa svojstava lijeka ◀ predviđena za meso i jestive nusproizvode, pomnožene s faktorom 1,5;

**▼ C2**

- ii. 28 dana ako lijek nije odobren za primjenu na životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane;
- iii. jednog dana ako lijek ima karenciju od nula, a primjenjuje se na drugu porodicu životinja od ciljne vrste za koju je odobren;

**▼ B**

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

- i. najdulje karencije za mlijeko koja je u ► **C2** sažetku opisa svojstava lijeka ◀ predviđena za bilo koju životinjsku vrstu, pomnožene s faktorom 1,5;

**▼ C2**

- ii. sedam dana ako lijek nije odobren za primjenu na životinjama koje se koriste za proizvodnju mlijeka za prehranu ljudi;

- iii. jednog dana ako lijek ima karenciju od nula;

**▼ B**

- (c) za jaja životinja koje se koriste za proizvodnju jaja za prehranu ljudi karencija ne smije biti kraća od:

- i. najdulje karencije za jaja koja je u ► **C2** sažetku opisa svojstava lijeka ◀ predviđena za bilo koju životinjsku vrstu, pomnožene s faktorom 1,5;

**▼ C2**

- ii. deset dana ako lijek nije odobren za primjenu na životinjama koje se koriste za proizvodnju jaja za prehranu ljudi;

**▼ B**

- (d) za akvatične vrste koje se koriste za proizvodnju mesa za prehranu ljudi karencija ne smije biti kraća od:

- i. najdulje karencije koja je u ► **C2** sažetku opisa svojstava lijeka ◀ navedena za bilo koju akvatičnu vrstu, pomnožene s faktorom 1,5 i izražene u stupanj-danima;

**▼ C2**

- ii. ako je lijek odobren za kopnene životinjske vrste koje se koriste za proizvodnju hrane, najdulje karencije koja je u sažetku opisa svojstava proizvoda navedena za bilo koju životinjsku vrstu koja se koristi za proizvodnju hrane, pomnožene s faktorom 50 i izražene u stupanj-danima, ali ne dulje od 500 stupanj-dana;

- iii. 500 stupanj-dana ako lijek nije odobren za primjenu na životinjskim vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane;

**▼ B**

- iv. 25 stupanj-dana ako je najdulja karencija za bilo koju životinjsku vrstu jednaka nula.

**▼B**

2. Ako pri izračunu karenције u skladu sa stavkom 1. točkom (a) podtočkom i., točkom (b) podtočkom i., točkom (c) podtočkom i. te točkom (d) podtočkama i. i ii. rezultat ne bude cijeli broj dana, karenција se zaokružuje na najbliži cijeli broj dana.

3. Komisija donosi delegirane akte u skladu s člankom 147. radi izmjene ovog članka izmjenom pravila utvrđenih u njegovim stavicama 1. i 4. u svjetlu novih znanstvenih dokaza.

4. Za pčele veterinar određuje odgovarajuću karenciju od slučaja do slučaja, procjenjujući specifično stanje pojedine košnice ili košnica, a posebno rizik od rezidua u medu ili drugim prehrambenim proizvodima koji se vade iz košnica i namijenjeni su prehrani ljudi.

5. Odstupajući od članka 113. stavaka 1. i 4., Komisija provedbenim aktima utvrđuje popis tvari koje su ključne za liječenje vrste kopitara ili koje donose dodatnu kliničku korist u usporedbi s drugim dostupnim mogućnostima liječenja vrste kopitara i za koje karenција za vrstu kopitara iznosi šest mjeseci. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

*Članak 116.***Zdravstvena situacija**

Odstupajući od članka 106. stavka 1., nadležno tijelo može na svojem državnom području dopustiti primjenu ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ koji nisu odobreni u toj državi članici ako to zahtijeva situacija u pogledu zdravlja životinja ili javnog zdravlja te ako je stavljanje u promet tih ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ odobreno u drugoj državi članici.

*Članak 117.***Prikupljanje i zbrinjavanje otpada od ►**C2** veterinarskih lijekova ◀**

Države članice osiguravaju da su uspostavljeni odgovarajući sustavi za prikupljanje i zbrinjavanje otpada od ►**C2** veterinarskih lijekova ◀.

*Članak 118.***Životinje ili proizvodi životinjskog podrijetla koji se uvoze u Uniju**

1. Članak 107. stavak 2. primjenjuje se, *mutatis mutandis*, na subjekte u trećim zemljama i ti subjekti ne smiju primjenjivati određene antimikrobike, navedene u članku 37. stavku 5., u mjeri u kojoj je to relevantno u pogledu životinja ili proizvoda životinjskog podrijetla koji se iz tih trećih zemalja izvoze u Uniju.

2. Komisija donosi delegirane akte u skladu s člankom 147. radi dopune ovog članka pružanjem potrebnih detaljnih pravila za primjenu stavka 1. ovog članka.

▼B

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

## O g l a š a v a n j e

## Članak 119.

Oglašavanje ►C2 veterinarskih lijekova ◀

1. U državi članici smiju se oglašavati samo ►C2 veterinarski lijekovi ◀ koji su odobreni ili registrirani u toj državi članici, osim ako nadležno tijelo odluči drukčije u skladu s primjenjivim nacionalnim pravom.
2. Iz oglašavanja ►C2 veterinarskog lijeka ◀ mora jasno proizlaziti da je svrha oglašavanja promicanje opskrbe, prodaje, propisivanja, distribucije i primjene ►C2 veterinarskog lijeka ◀.
3. Oglašavanje ne smije sadržavati formulacije koje bi upućivale na to da bi ►C2 veterinarski lijek ◀ mogao biti hrana za životinje ili biocid.
4. Oglašavanje mora biti u skladu sa ►C2 sažetkom opisa svojstava lijeka ◀ oglašenog ►C2 veterinarskog lijeka ◀.
5. Oglašavanje ne smije uključivati informacije u bilo kojem obliku koje bi mogle dovesti u zabludu ili do nepravilne primjene ►C2 veterinarskog lijeka ◀.
6. Oglašavanjem se mora poticati odgovorna primjena ►C2 veterinarskog lijeka ◀, na način da se pruža objektivan prikaz i ne preuveličavaju njegova svojstva.
7. Suspenzija odobrenja za stavljanje u promet sprečava bilo koju vrstu oglašavanja, tijekom trajanja te suspenzije, ►C2 veterinarskog lijeka ◀ u državi članici u kojoj je suspendiran.
8. ►C2 Veterinarski lijekovi ◀ ne smiju se distribuirati u promotivne svrhe, osim u malim količinama u obliku uzoraka.
9. Antimikrobni ►C2 veterinarski lijekovi ◀ ne smiju se distribuirati u promotivne svrhe u obliku uzoraka ni u bilo kojem drugom obliku.
10. Uzorci iz stavka 8. moraju biti označeni na odgovarajući način, tako da je jasno da je riječ o uzorcima, i smiju se davati samo izravno veterinarima ili drugim osobama kojima je dopuštena opskrba takvim ►C2 veterinarskim lijekovima ◀ tijekom sponzoriranih događaja ili posjeta trgovačkih zastupnika.

## Članak 120.

Oglašavanje ►C2 veterinarskih lijekova ◀ koji se izdaju na veterinarski recept

1. Oglašavanje ►C2 veterinarskih lijekova ◀ koji se u skladu s člankom 34. izdaju na veterinarski recept dopušteno je samo ako je usmjereno isključivo na sljedeće osobe:
  - (a) veterinare;
  - (b) osobe koje u skladu s nacionalnim pravom imaju dopuštenje za opskrbu ►C2 veterinarskim lijekovima ◀.

**▼B**

2. Odstupajući od stavka 1. ovog članka, država članica može dopustiti oglašavanje ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ koji se u skladu s člankom 34. izdaju na veterinarski recept usmjereno na profesionalne držatelje životinja ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:

- (a) oglašavanje je ograničeno na imunološke ►**C2** veterinarske lijekove ◀;
- (b) oglašavanje sadržava izričit poziv profesionalnim držateljima životinja da se o imunološkom ►**C2** veterinarskom lijeku ◀ savjetuju s veterinarom.

3. Neovisno o staccima 1. i 2., zabranjeno je oglašavanje inaktiviranih imunoloških ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ koji se proizvode od patogena i antigena dobivenih od životinje ili životinja u epidemiološkoj jedinici i koji se koriste za liječenje te životinje ili tih životinja u istoj epidemiološkoj jedinici ili za liječenje životinje ili životinja u jedinici koja ima potvrđenu epidemiološku vezu.

*Članak 121.***▼C2****Promidžba lijekova za primjenu kod životinja**

1. Ako se lijekovi promiču među osobama koje su kvalificirane za njihovo propisivanje ili opskrbu u skladu s ovom Uredbom, tim se osobama ne smiju davati, nuditi ili obećavati darovi, novčana korist ili korist u naravi, osim ako nisu skupi i ako su povezani s postupkom propisivanja ili opskrbe lijekovima.

2. Osobe kvalificirane za propisivanje ili opskrbu lijekovima, kako su navedene u stavku 1., ne smiju tražiti ni prihvaćati poticaje koji su zabranjeni na temelju tog stavka.

**▼B**

3. Stavak 1. ne predstavlja zapreku za izravno ili neizravno pružanje gostoprimstva na događanjima organiziranim u isključivo profesionalne i znanstvene svrhe. Ta vrsta gostoprimstva strogo je ograničena na glavne ciljeve događanja.

4. Stavci 1., 2. i 3. ne utječu na postojeće mjere ili trgovačke prakse u državama članicama u vezi s cijenama, maržama i popustima.

*Članak 122.***Provedba odredaba o oglašavanju**

Države članice mogu utvrditi sve postupke koje smatraju potrebnima za provedbu članaka 119., 120. i 121.

*POGLAVLJE VIII.***INSPEKCIJSKI PREGLEDI I KONTROLE***Članak 123.***Kontrole**

1. Nadležna tijela provode kontrole sljedećih osoba:

- (a) proizvođača i uvoznika ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ i djelatnih tvari;
- (b) distributera djelatnih tvari;
- (c) nositelja odobrenja za stavljanje u promet;

**▼B**

- (d) nositelja odobrenja za promet na veliko;
  - (e) trgovaca na malo;
  - (f) vlasnika i držatelja životinja koje se koriste za proizvodnju hrane;
  - (g) veterinaru;
  - (h) nositelja registracije za homeopatske ►C2 veterinarske lijekove ◀;
  - (i) nositelja odobrenja za ►C2 veterinarske lijekove ◀ iz članka 5. stavka 6.; i
  - (j) svih drugih osoba koje podliježu obvezama na temelju ove Uredbe.
2. Kontrole iz stavka 1. provode se redovito, na temelju rizika, kako bi se provjerila usklađenost osoba iz stavka 1. s ovom Uredbom.
3. Kontrole koje se temelje na riziku iz stavka 2. provode nadležna tijela, uzimajući u obzir barem:
- (a) intrinzični rizik povezan s aktivnostima osoba iz stavka 1. i mjestom odvijanja njihovih aktivnosti;
  - (b) podatke o rezultatima prethodnih kontrola provedenih nad osobama iz stavka 1. i njihovoj dosadašnjoj usklađenosti;
  - (c) sve druge informacije koje bi mogle upućivati na neusklađenost;
  - (d) moguće posljedice neusklađenosti za javno zdravlje, zdravlje životinja, dobrobit životinja i okoliš.
4. Kontrole se mogu provoditi i na zahtjev nadležnog tijela druge države članice, Komisije ili Agencije.
5. Kontrole provode predstavnici nadležnog tijela.
6. U okviru kontrola mogu se provoditi i inspekcijski pregledi. Takvi inspekcijski pregledi mogu biti nenajavljeni. Tijekom tih inspekcijskih pregleda predstavnici nadležnog tijela ovlašteni su barem:
- (a) pregledavati poslovne prostore, opremu, prijevozna sredstva, evidenciju, dokumente i sustave povezane s ciljem inspekcijskog pregleda;
  - (b) pregledavati i uzimati uzorke radi njihova podnošenja na neovisnu analizu od strane službenog laboratorija za kontrolu lijekova ili laboratorija koji je za tu svrhu odredila država članica;
  - (c) dokumentirati sve dokaze koje predstavnici smatraju potrebnima;
  - (d) provoditi te iste kontrole nad svim stranama koje zadaće predviđene na temelju ove Uredbe obavljaju zajedno a osobama iz stavka 1., odnosno za njih ili u njihovo ime.
7. Predstavnici nadležnih tijela vode evidenciju o svakoj kontroli koju provode te prema potrebi sastavljaju izvješće. Nadležno tijelo pisanim putem bez odgađanja obavješćuje osobu iz stavka 1. o svakom slučaju neusklađenosti utvrđenom kontrolama, a osoba ima mogućnost dostaviti svoje primjedbe u roku koji odredi nadležno tijelo.



**▼B**

8. Nadležna tijela uspostavljaju postupke ili mehanizme kojima se osigurava da osoblje koje provodi kontrole nije u sukobu interesa.

*Članak 124.***Revizije koje provodi Komisija**

Komisija može provoditi revizije u državama članicama nad njihovim nadležnim tijelima u svrhu potvrđivanja primjerenosti kontrola koje provode ta nadležna tijela. Takve se revizije koordiniraju s relevantnom državom članicom i provode se na način kojim se izbjegava nepotrebno administrativno opterećenje.

Nakon svake revizije Komisija sastavlja izvješće koje prema potrebi sadržava preporuke relevantnoj državi članici. Komisija nacrt izvješća šalje nadležnom tijelu kako bi ono podnijelo primjedbe i te primjedbe uzima u obzir prilikom sastavljanja konačnog izvješća. Komisija javno objavljuje konačno izvješće zajedno s dostavljenim primjedbama.

*Članak 125.***Potvrda o prikladnosti**

Kako bi provjerilo jesu li podaci podneseni za dobivanje potvrde o prikladnosti u skladu s monografijama Europske farmakopeje, tijelo za standardizaciju nomenklatura i normi kakvoće u smislu Konvencije o izradi Europske farmakopeje prihvaćene Odlukom Vijeća 94/358/EZ<sup>(9)</sup> (Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb („EDQM”)) može zatražiti od Komisije ili Agencije da zatraži inspekcijski pregled od strane nadležnog tijela ako je dotični ishodišni materijal predmet monografije Europske farmakopeje.

*Članak 126.***Posebna pravila o inspekcijskim pregledima koji se odnose na farmakovigilanciju**

1. Nadležna tijela i Agencija osiguravaju redovito provjeravanje svih glavnih spisa o farmakovigilancijskom sustavu u Uniji i pravilnu primjenu farmakovigilancijskih sustava.

2. Agencija koordinira, a nadležna tijela provode inspekcijske preglede farmakovigilancijskih sustava za ►**C2** veterinarske lijekove ◀ odobrene u skladu s člankom 44.

3. Nadležna tijela provode inspekcijske preglede farmakovigilancijskih sustava za ►**C2** veterinarske lijekove ◀ odobrene u skladu s člancima 47., 49., 52. i 53.

4. Nadležna tijela država članica u kojima se nalaze glavni spisi o farmakovigilancijskom sustavu provode inspekcijske preglede glavnih spisa o farmakovigilancijskom sustavu.

<sup>(9)</sup> Odluka Vijeća 94/358/EZ od 16. lipnja 1994. o prihvaćanju Konvencije o izradi europske farmakopeje u ime Europske zajednice (SL L 158, 25.6.1994., str. 17.).

**▼B**

5. Neovisno o stavku 4. ovog članka te u skladu s člankom 80., nadležno tijelo može se pridružiti svakoj inicijativi za podjelu posla i delegiranje nadležnosti među nadležnim tijelima kako bi se izbjeglo udvostručavanje inspekcijskih pregleda farmakovigilancijskih sustava.

6. Rezultati inspekcijskih pregleda koji se odnose na farmakovigilanciju evidentiraju se u farmakovigilancijskoj bazi podataka iz članka 74.

*Članak 127.***Dokaz o kakvoći proizvoda za ►C2 veterinarske lijekove ◀**

1. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet ima na raspolaganju rezultate izvršenih kontrolnih ispitivanja na ►C2 veterinarskom lijeku ◀ ili na sastojcima i međuproizvodima proizvodnog postupka, u skladu s metodama utvrđenima u odobrenju za stavljanje u promet.

2. Ako nadležno tijelo zaključi da serija ►C2 veterinarskog lijeka ◀ nije u skladu s proizvođačevim izvješćem o kontroli ili specifikacijama navedenima u odobrenju za stavljanje u promet, ono poduzima mjere u pogledu nositelja odobrenja za stavljanje u promet i proizvođača te o tome obavješćuje nadležna tijela drugih država članica u kojima je ►C2 veterinarski lijek ◀ odobren te Agenciju ako je ►C2 veterinarski lijek ◀ odobren prema centraliziranom postupku.

*Članak 128.***Poseban dokaz o kakvoći proizvoda za imunološke ►C2 veterinarske lijekove ◀**

1. Za potrebe primjene članka 127. stavka 1. nadležna tijela mogu zatražiti od nositelja odobrenja za stavljanje imunoloških ►C2 veterinarskih lijekova ◀ u promet da nadležnim tijelima dostavi primjerke svih izvješća o kontroli koje je potpisala kvalificirana osoba u skladu s člankom 97.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje imunoloških ►C2 veterinarskih lijekova ◀ u promet osigurava da na zalihima drži odgovarajući broj reprezentativnih uzoraka svake serije ►C2 veterinarskih lijekova ◀ najmanje do isteka roka valjanosti te na zahtjev nadležnih tijela odmah dostavlja uzorke.

3. Ako je to potrebno zbog zaštite zdravlja ljudi ili životinja, nadležno tijelo može zatražiti od nositelja odobrenja za stavljanje imunološkog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ u promet da radi kontrole od strane službenog laboratorija za kontrolu lijekova dostavi uzorke serija proizvoda u rasutom stanju ili imunološkog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ prije nego što se proizvod stavi u promet.

**▼B**

4. Na zahtjev nadležnog tijela nositelj odobrenja za stavljanje u promet odmah dostavlja uzorke iz stavka 2., zajedno s izvješćima o kontroli iz stavka 1., radi kontrolnog ispitivanja. Nadležno tijelo obavješćuje nadležna tijela u drugim državama članicama u kojima je imunološki ►C2 veterinarski lijek ◀ odobren, te EDQM i Agenciju ako je imunološki ►C2 veterinarski lijek ◀ odobren prema centraliziranom postupku, o svojoj namjeri da izvrši kontrolu serija imunološkog ►C2 veterinarskog lijeka ◀.

5. Na temelju izvješća o kontroli iz ovog poglavlja laboratorij odgovoran za kontrolu ponavlja na dostavljenim uzorcima sva ispitivanja koja je proizvođač izvršio na gotovom imunološkom ►C2 veterinarskom lijeku ◀, u skladu s odgovarajućim specifikacijama navedenima u dokumentaciji odobrenja za stavljanje u promet.

6. Popis ispitivanja koja treba ponoviti laboratorij odgovoran za kontrolu ograničuje se na opravdana ispitivanja, pod uvjetom da se s takvim ograničenjem slože sva nadležna tijela u relevantnim državama članicama i, prema potrebi, EDQM.

Za imunološke ►C2 veterinarske lijekove ◀ odobrene prema centraliziranom postupku popis ispitivanja koja treba ponoviti laboratorij za kontrolu može se smanjiti samo uz suglasnost Agencije.

7. Nadležna tijela priznaju rezultate ispitivanja iz stavka 5.

8. Nadležna tijela osiguravaju da se ta kontrola dovrši u roku od 60 dana od primitka uzoraka i izvješća o kontroli, osim ako je Komisija obaviještena da je za izvođenje ispitivanja potrebno dulje razdoblje.

9. Nadležno tijelo u istom razdoblju o rezultatima ispitivanja obavješćuje nadležna tijela drugih relevantnih država članica, EDQM, nositelja odobrenja za stavljanje u promet i, prema potrebi, proizvođača.

10. Nadležno tijelo provjerava jesu li proizvodni postupci koji se upotrebljavaju u proizvodnji imunoloških ►C2 veterinarskih lijekova ◀ validirani i je li osigurana podudarnost svih serija.

*POGLAVLJE IX.***OGRANIČENJA I SANKCIJE***Članak 129.***Privremene sigurnosne mjere ograničenja**

1. Nadležna tijela i, u slučaju ►C2 veterinarskih lijekova ◀ odobrenih prema centraliziranom postupku, Komisija mogu, u slučaju rizika za javno zdravlje ili zdravlje životinja ili za okoliš koji zahtijeva

**▼B**

hitno djelovanje, nositelju odobrenja za stavljanje u promet i drugim osobama koje podliježu obvezama na temelju ove Uredbe odrediti privremene sigurnosne mjere ograničenja. Te privremene sigurnosne mjere ograničenja mogu uključivati:

- (a) ►**C2** ograničenje opskrbe veterinarskim lijekom na zahtjev nadležnog tijela ili ◀, ako je riječ o ►**C2** veterinarskim lijekovima ◀ odobrenima prema centraliziranom postupku, i na zahtjev Komisije upućen nadležnom tijelu;
- (b) ograničenje primjene ►**C2** veterinarskog lijeka ◀ na zahtjev nadležnog tijela ili, ako je riječ o ►**C2** veterinarskim lijekovima ◀ odobrenima prema centraliziranom postupku, i na zahtjev Komisije upućen nadležnom tijelu;
- (c) suspenzija odobrenja za stavljanje u promet od strane nadležnog tijela koje je to odobrenje izdalo ili, ako je riječ o ►**C2** veterinarskim lijekovima ◀ odobrenima prema centraliziranom postupku, od strane Komisije.

2. Dotično nadležno tijelo o svim uvedenim privremenim sigurnosnim mjerama ograničenja obavješćuje ostala nadležna tijela i Komisiju najkasnije sljedećeg radnog dana. U slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanih prema centraliziranom postupku, Komisija u istom vremenu obavješćuje nadležna tijela o svim uvedenim privremenim sigurnosnim mjerama ograničenja.

3. Nadležna tijela i Komisija mogu, istodobno s određivanjem mjere ograničenja u skladu sa stavkom 1. ovog članka, uputiti predmet Agenciji u skladu s člankom 82.

4. Kad je to primjenjivo, nositelj odobrenja za stavljanje u promet podnosi zahtjev za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 62.

### *Članak 130.*

#### **Suspenzija, ukidanje ili izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet**

1. Nadležno tijelo ili, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanih prema centraliziranom postupku, Komisija suspendira ili ukida odobrenje za stavljanje u promet ili traži od nositelja odobrenja za stavljanje u promet da podnese zahtjev za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet ako omjer koristi i rizika ►**C2** veterinarskog lijeka ◀ više nije pozitivan ili je nedostatan da bi se osigurala sigurnost hrane.

2. Nadležno tijelo ili, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanih prema centraliziranom postupku, Komisija ukida odobrenje za stavljanje u promet ako nositelj odobrenja za stavljanje u promet prestane ispunjavati zahtjev o poslovnom nastanu u Uniji iz članka 5. stavka 4.

3. Nadležno tijelo ili, u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanih prema centraliziranom postupku, Komisija može suspendirati ili ukinuti odobrenje za stavljanje u promet ili tražiti od nositelja odobrenja za stavljanje u promet da podnese zahtjev za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet, ovisno o slučaju, zbog jednog ili više sljedećih razloga:

**▼B**

- (a) nositelj odobrenja za stavljanje u promet ne ispunjava zahtjeve utvrđene u članku 58.;
- (b) nositelj odobrenja za stavljanje u promet ne ispunjava zahtjeve utvrđene u članku 127.;
- (c) farmakovigilancijski sustav uspostavljen u skladu s člankom 77. stavkom 1. je neadekvatan;
- (d) nositelj odobrenja za stavljanje u promet ne ispunjava svoje obveze utvrđene u članku 77.;
- (e) kvalificirana osoba odgovorna za farmakovigilanciju ne ispunjava svoje zadaće kako je utvrđeno u članku 78.

4. Za potrebe stavaka 1., 2. i 3., u slučaju odobrenja za stavljanje u promet izdanih prema centraliziranom postupku, Komisija prije poduzimanja mjera prema potrebi traži mišljenje Agencije u roku koji odredi s obzirom na hitnost predmeta kako bi ispitala razloge iz tih stavaka. Nositelj odobrenja za stavljanje ►C2 veterinarskog lijeka ◄ u promet poziva se da dostavi usmena ili pisana obrazloženja u roku koji odredi Komisija.

Nakon mišljenja Agencije Komisija prema potrebi donosi privremene mjere koje se odmah primjenjuju. Komisija provedbenim aktima donosi konačnu odluku. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 145. stavka 2.

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

*Članak 131.***Suspenzija ili ukidanje odobrenja za promet na veliko**

1. U slučaju neusklađenosti sa zahtjevima utvrđenima u članku 101. stavku 3. nadležno tijelo suspendira ili ukida odobrenje za promet na veliko ►C2 veterinarskim lijekovima ◄.

2. U slučaju neusklađenosti sa zahtjevima utvrđenima u članku 101., osim onih navedenih u stavku 3. tog članka, nadležno tijelo može, ne dovodeći u pitanje druge odgovarajuće mjere na temelju nacionalnog prava, poduzeti jednu od sljedećih mjera ili više njih:

- (a) suspendirati odobrenje za promet na veliko;
- (b) suspendirati odobrenje za promet na veliko za jednu ili više kategorija ►C2 veterinarskih lijekova ◄;
- (c) ukinuti odobrenje za promet na veliko za jednu ili više kategorija ►C2 veterinarskih lijekova ◄.

*Članak 132.***Brisanje uvoznika, proizvođača i distributera djelatnih tvari iz baze podataka o proizvodnji i prometu na veliko**

U slučaju neusklađenosti uvoznika, proizvođača i distributera djelatnih tvari sa zahtjevima utvrđenima u članku 95. nadležno tijelo te uvoznike, proizvođače i distributere briše, privremeno ili konačno, iz baze podataka o proizvodnji i prometu na veliko.

**▼B***Članak 133.***Suspenzija ili ukidanje odobrenja za proizvodnju**

U slučaju neusklađenosti sa zahtjevima utvrđenima u članku 93. nadležno tijelo, ne dovodeći u pitanje druge odgovarajuće mjere na temelju nacionalnog prava, poduzima jednu od sljedećih mjera ili više njih:

- (a) suspendira proizvodnju ►C2 veterinarskih lijekova ◀;
- (b) suspendira uvoz ►C2 veterinarskih lijekova ◀ iz trećih zemalja;
- (c) suspendira ili ukida odobrenje za proizvodnju jednog farmaceutskog oblika ili više njih;
- (d) suspendira ili ukida odobrenje za proizvodnju za jednu aktivnost ili više njih na jednom mjestu proizvodnje ili na više njih.

*Članak 134.***▼C2****Zabrana opskrbe veterinarskim lijekovima****▼B**

1. U slučaju rizika za javno zdravlje ili zdravlje životinja ili za okoliš nadležno tijelo ili, u slučaju ►C2 veterinarskih lijekova ◀ odobrenih prema centraliziranom postupku, ►C2 Komisija zabranjuje opskrbu veterinarskim lijekom i zahtijeva od nositelja odobrenja za stavljanje u promet ◀ ili dobavljača da ►C2 veterinarski lijek ◀ prestane isporučivati ili da ga opozove iz prometa ako je ispunjen bilo koji od sljedećih uvjeta:

- (a) omjer koristi i rizika ►C2 veterinarskog lijeka ◀ više nije pozitivan;
- (b) kvalitativni ili kvantitativni sastav ►C2 veterinarskog lijeka ◀ ne odgovara onom koji je naveden u ►C2 sažetku opisa svojstava lijeka ◀ iz članka 35.;
- (c) preporučena karencija je nedostatna da bi se osigurala sigurnost hrane;
- (d) kontrolna ispitivanja iz članka 127. stavka 1. nisu provedena; ili
- (e) neispravno označivanje moglo bi dovesti do ozbiljnog rizika za zdravlje životinja ili javno zdravlje.

2. Nadležna tijela ili Komisija mogu ograničiti zabranu opskrbe i opoziv iz prometa samo na sporne proizvodne serije dotičnog ►C2 veterinarskog lijeka ◀.

*Članak 135.***Sankcije koje izriču države članice**

1. Države članice utvrđuju pravila o sankcijama koje se primjenjuju na kršenja ove Uredbe i poduzimaju sve potrebne mjere radi osiguranja njihove provedbe. Predviđene sankcije moraju biti učinkovite, proporcionalne i odvraćajuće.

Države članice do 28. siječnja 2022. obavješćuju Komisiju o tim pravilima i tim mjerama te je bez odgode obavješćuju o svim naknadnim izmjenama koje na njih utječu.

**▼B**

2. Nadležna tijela osiguravaju objavljivanje informacija o vrsti i broju slučajeva u kojima su izrečene financijske sankcije, uzimajući u obzir legitimne interese dotičnih strana za zaštitu njihovih poslovnih tajni.
3. Države članice odmah obavješćuju Komisiju o svim sudskim postupcima protiv nositelja odobrenja za stavljanje u promet ► **C2** veterinarskih lijekova ◀ odobrenih prema centraliziranom postupku pokrenutima zbog kršenja ove Uredbe.

*Članak 136.***Financijske sankcije koje Komisija izriče nositeljima odobrenja za stavljanje u promet ► **C2** veterinarskih lijekova ◀ odobrenih prema centraliziranom postupku**

1. Komisija može izreći financijske sankcije u obliku novčanih kazni ili periodičnih penala nositeljima odobrenja za stavljanje u promet ► **C2** veterinarskih lijekova ◀, odobrenih prema centraliziranom postupku, koja su izdana u skladu s ovom Uredbom ako oni ne ispunjavaju bilo koju od svojih obveza utvrđenih u Prilogu III. u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet.
2. Komisija može, u mjeri u kojoj je to posebno predviđeno u delegiranim aktima iz stavka 7. točke (b), izreći financijske sankcije iz stavka 1. i pravnom subjektu ili pravnim subjektima koji nisu nositelj odobrenja za stavljanje u promet, pod uvjetom da su ti subjekti dio istoga gospodarskog subjekta kao nositelj odobrenja za stavljanje u promet i pod uvjetom da su takvi drugi pravni subjekti:
  - (a) imali odlučujući utjecaj na nositelja odobrenja za stavljanje u promet; ili
  - (b) sudjelovali u takvom neispunjavanju obveze od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet ili su takvo neispunjavanje mogli spriječiti.
3. Ako Agencija ili nadležno tijelo države članice smatraju da nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije ispunio neku od obveza, kako je navedeno u stavku 1., mogu od Komisije tražiti da razmotri mogućnost izricanja financijskih sankcija u skladu s tim stavkom.
4. Pri odlučivanju o tome hoće li izreći financijsku sankciju i pri utvrđivanju njezina primjerenog iznosa Komisija se vodi načelima učinkovitosti, proporcionalnosti i odvratanja te prema potrebi u obzir uzima težinu i učinke neispunjavanja obveza.
5. Za potrebe stavka 1. Komisija u obzir uzima i:
  - (a) svaki postupak zbog povrede koji je protiv istog nositelja odobrenja za stavljanje u promet pokrenula država članica na temelju iste pravne osnove i istih činjenica; i
  - (b) sve sankcije, uključujući financijske sankcije, koje su već izrečene istom nositelju odobrenja za stavljanje u promet na temelju iste pravne osnove i istih činjenica.
6. Ako Komisija utvrdi da je nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije ispunio svoje obveze kako je navedeno u stavku 1. namjerno ili nepažnjom., može donijeti odluku kojom se izriče novčana kazna u iznosu od najviše 5 % prihoda u Uniji nositelja odobrenja za stavljanje u promet u poslovnoj godini koja prethodi datumu te odluke.

**▼B**

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

Periodični penali mogu se izreći za razdoblje koje traje od datuma priopćenja relevantne odluke Komisije do okončanja neispunjavanja obveza od strane nositelja odobrenja za stavljanje u promet, kako je navedeno u stavku 1.

7. Komisija donosi delegirane akte u skladu s člankom 147. radi dopune ove Uredbe utvrđivanjem:

- (a) postupaka koje Komisija treba primjenjivati kod izricanja novčanih kazni ili periodičnih penala, uključujući pravila o pokretanju postupka, istražnim mjerama, pravu na obranu, pristupu dokumentaciji, pravnom zastupanju i povjerljivosti;
- (b) dodatnih detaljnih pravila o izricanju financijskih sankcija od strane Komisije pravnim subjektima koji nisu nositelj odobrenja za stavljanje u promet;
- (c) pravila o trajanju postupka i rokovima zastare;
- (d) elemenata koje Komisija treba uzeti u obzir pri određivanju visine novčanih kazni i periodičnih penala i njihovu izricanju, kao i uvjeta i načina njihove naplate.

8. Pri provedbi istrage o neispunjavanju bilo koje od obveza iz stavka 1. Komisija može surađivati s nacionalnim nadležnim tijelima i koristiti se izvorima koje je osigurala Agencija.

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

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

*POGLAVLJE X.***REGULATORNA MREŽA***Članak 137.***Nadležna tijela**

1. Države članice određuju nadležna tijela za izvršavanje zadaća na temelju ove Uredbe.

2. Države članice osiguravaju da su na raspolaganju odgovarajuća financijska sredstva za osoblje i druge resurse koji su nadležnim tijelima potrebni za provedbu aktivnosti koje se zahtijevaju ovom Uredbom.



**▼B**

3. Nadležna tijela međusobno surađuju u provedbi svojih zadaća na temelju ove Uredbe i u tu svrhu nadležnim tijelima drugih država članica daju potrebnu i korisnu potporu. Nadležna tijela međusobno razmjenjuju odgovarajuće informacije.

4. Po primitku obrazloženog zahtjeva nadležna tijela odmah dostavljaju pisanu evidenciju iz članka 123. i izvješća o kontroli iz članka 127. nadležnim tijelima drugih država članica.

*Članak 138.***Znanstveno mišljenje za međunarodne organizacije za zdravlje životinja**

1. Agencija može u kontekstu suradnje s međunarodnim organizacijama za zdravlje životinja davati znanstvena mišljenja za potrebe ocjenjivanja ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ koji su isključivo namijenjeni tržištima izvan Unije. U tu se svrhu Agenciji podnosi zahtjev u skladu s člankom 8. Nakon savjetovanja s odgovarajućom organizacijom Agencija može sastaviti znanstveno mišljenje.

2. Agencija uspostavlja posebna postupovna pravila za provedbu stavka 1.

*Članak 139.***Odbor za ►**C2** veterinarske lijekove ◀**

1. U okviru Agencije osniva se Odbor za ►**C2** veterinarske lijekove ◀ („Odbor”).

2. Izvršni direktor Agencije ili njegov predstavnik i predstavnici Komisije imaju pravo prisustvovati svim sastancima Odbora, radnih skupina i znanstveno-savjetodavnih skupina.

3. Odbor može osnovati stalne i privremene radne skupine. Odbor može osnovati znanstveno-savjetodavne skupine u vezi s ocjenjivanjem određenih vrsta ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ te im delegirati određene zadaće povezane sa sastavljanjem znanstvenih mišljenja iz članka 141. stavka 1. točke (b).

4. Odbor osniva stalnu radnu skupinu čija je jedina zadaća pružanje znanstvenih savjeta poduzećima. Izvršni direktor u suradnji s Odborom uspostavlja upravne strukture i postupke koji omogućuju razvoj savjetovanja poduzeća, kako je navedeno u članku 57. stavku 1. točki (n) Uredbe (EZ) br. 726/2004, posebno u pogledu razvoja ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ namijenjenih novim terapijama.

5. Odbor osniva stalnu radnu skupinu za farmakovigilanciju čija nadležnost uključuje evaluaciju mogućih signala u farmakovigilanciji koji proizlaze iz farmakovigilancijskog sustava Unije, predlaganje mogućnosti za upravljanje rizikom iz članka 79. Odboru i koordinacijskoj skupini te koordiniranje komunikacije o farmakovigilanciji između nadležnih tijela i Agencije.

**▼B**

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

- (a) postupci za imenovanje i zamjenu predsjednika;
- (b) imenovanje članova radnih skupina ili znanstveno-savjetodavnih skupina na temelju popisa ovlaštenih stručnjaka iz članka 62. stavka 2. drugog podstavka Uredbe (EZ) br. 726/2004 te postupci savjetovanja s radnim skupinama i znanstveno-savjetodavnim skupinama;
- (c) postupak za hitno donošenje mišljenja, posebno u pogledu odredbi ove Uredbe o nadzoru tržišta i farmakovigilanciji.

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

7. Tajništvo Agencije pruža tehničku, znanstvenu i administrativnu podršku Odboru i osigurava dosljednost i kvalitetu mišljenja Odbora te odgovarajuću koordinaciju između Odbora i ostalih odbora Agencije iz članka 56. Uredbe (EZ) br. 726/2004 i koordinacijske skupine.

8. Mišljenja Odbora javno su dostupna.

#### *Članak 140.*

#### **Članovi Odbora**

1. Svaka država članica, nakon savjetovanja s Upravnim odborom Agencije, imenuje na razdoblje od tri godine koje se može produljiti jednog člana i jednog zamjenika člana Odbora. Zamjenici zastupaju odsutne članove i glasuju umjesto njih te ih se također može imenovati da djeluju kao izvjestitelji.

2. Članovi i zamjenici članova Odbora imenuju se na temelju njihova relevantnog stručnog znanja i iskustva u znanstvenom ocjenjivanju ►C2 veterinarskih lijekova ◀ kako bi se jamčila najveća razina stručnih kvalifikacija i širok spektar relevantnog stručnog znanja.

3. Država članica može delegirati svoje zadaće u Odboru drugoj državi članici. Svaka država članica može zastupati najviše još jednu državu članicu.

4. Odbor može kooptirati najviše pet dodatnih članova koji se biraju na temelju njihova posebnog stručnog znanja. Ti se članovi imenuju na razdoblje od tri godine koje se može produljiti i nemaju zamjenike.

5. U svrhu kooptiranja tih članova Odbor utvrđuje posebne dodatne znanstvene kompetencije dodatnih članova. Kooptirani članovi biraju se iz reda stručnjaka koje imenuju države članice ili Agencija.

6. Radi obavljanja svojih zadaća iz članka 141. Odbor može imenovati jednog od svojih članova za izvjestitelja. Odbor može imenovati još jednog člana kao suizvjestitelja.

7. Članove Odbora mogu pratiti stručnjaci iz posebnih znanstvenih ili tehničkih područja.

**▼B**

8. Članovi Odbora i stručnjaci zaduženi za ocjenjivanje ►C2 veterinarskih lijekova ◄ oslanjaju se na znanstvenu ocjenu i izvore koji su na raspolaganju nadležnim tijelima. Svako nadležno tijelo prati i osigurava znanstvenu razinu i neovisnost ocjenjivanja koje se provodi, na odgovarajući način doprinosi zadaćama Odbora te olakšava aktivnosti imenovanih članova Odbora i stručnjaka. U tu svrhu države članice osiguravaju dostatne znanstvene i tehničke resurse članovima i stručnjacima koje su imenovale.

9. Države članice suzdržavaju se od toga da članovima Odbora i stručnjacima daju upute koje su nespojive s njihovim vlastitim pojedinačnim zadaćama ili sa zadaćama Odbora i nadležnostima Agencije.

*Članak 141.***Zadaće Odbora**

1. Odbor ima sljedeće zadaće:
  - (a) izvršava zadaće koje su mu dodijeljene ovom Uredbom i Uredbom (EZ) br. 726/2004;
  - (b) priprema znanstvena mišljenja Agencije o pitanjima koja se odnose na ocjenjivanje i primjenu ►C2 veterinarskih lijekova ◄;
  - (c) priprema mišljenja o znanstvenim pitanjima koja se odnose na ocjenjivanje i primjenu ►C2 veterinarskih lijekova ◄ na zahtjev izvršnog direktora Agencije ili Komisije;
  - (d) priprema mišljenja Agencije o pitanjima koja se odnose na prihvatljivost zahtjeva podnesenih u skladu s centraliziranim postupkom te o izdavanju, izmjeni, suspendiranju ili ukidanju odobrenja za stavljanje u promet ►C2 veterinarskih lijekova ◄ odobrenih prema centraliziranom postupku;
  - (e) s dužnom pažnjom uzima u obzir sve zahtjeve država članica za izdavanje znanstvenih mišljenja;
  - (f) daje smjernice o važnim pitanjima opće znanstvene prirode;
  - (g) daje znanstveno mišljenje, u kontekstu suradnje sa Svjetskom organizacijom za zdravlje životinja, u pogledu ocjenjivanja određenih ►C2 veterinarskih lijekova ◄ namijenjenih isključivo tržištima izvan Unije.
  - (h) pruža savjete o najvećim dopuštenim količinama rezidua ►C2 veterinarskih lijekova ◄ i biocidnih proizvoda koji se primjenjuju u tradicionalnom uzgoju životinja koje su prihvatljive u hrani životinjskog podrijetla u skladu s Uredbom (EZ) br. 470/2009;
  - (i) pruža znanstvene savjete o primjeni antimikrobnih sredstava i anti-parazitika kod životinja kako bi se najmanju moguću mjeru smanjila pojava rezistencije u Uniji, te ažurira taj savjet prema potrebi;
  - (j) državama članicama pruža objektivna znanstvena mišljenja o pitanjima koja su upućena Odboru.
2. Članovi Odbora osiguravaju da postoji odgovarajuća koordinacija između zadaća Agencije i rada nadležnih tijela.
3. Pri pripremi mišljenja Odbor ulaže najveće moguće napore kako bi postigao znanstveni konsenzus. Ako se takav konsenzus ne može postići, mišljenje se sastoji od mišljenja većine članova i izdvojenih mišljenja, s razlozima na kojima se ona temelje.

**▼B**

4. Ako se zatraži ponovno razmatranje mišljenja, kad je takva mogućnost predviđena pravom Unije, Odbor imenuje drugog izvjestitelja i, prema potrebi, drugog suizvjestitelja, koji nisu osobe koje su bile imenovane za mišljenje. Postupak ponovnog razmatranja može se odnositi samo na one točke mišljenja koje je na početku naveo podnositelj zahtjeva i može se temeljiti samo na znanstvenim podacima koji su bili na raspolaganju kad je Odbor donio mišljenje. Podnositelj zahtjeva može zatražiti da se u vezi s ponovnim razmatranjem Odbor savjetuje sa znanstveno-savjetodavnom skupinom.

*Članak 142.***Koordinacijska skupina za uzajamno priznavanje i decentralizirani postupak za ►C2 veterinarske lijekove ◄**

1. Osniva se koordinacijska skupina za uzajamno priznavanje i decentralizirani postupak za ►C2 veterinarske lijekove ◄ („koordinacijska skupina”).

2. Agencija koordinacijskoj skupini pruža usluge tajništva koje pomaže u provedbi postupaka koordinacijske skupine i osigurava primjerenu povezanost između te skupine, Agencije i nadležnih tijela.

3. Koordinacijska skupina sastavlja svoj poslovnik, koji stupa na snagu nakon primitka pozitivnog mišljenja Komisije. Taj se poslovnik javno objavljuje.

4. Izvršni direktor Agencije ili njegov predstavnik i predstavnici Komisije imaju pravo prisustvovati svim sastancima koordinacijske skupine.

5. Koordinacijska skupina blisko surađuje s nadležnim tijelima i Agencijom.

*Članak 143.***Članovi koordinacijske skupine**

1. Koordinacijsku skupinu čine po jedan predstavnik iz svake države članice imenovan na razdoblje od tri godine koje se može produljiti. Države članice mogu imenovati zamjenika predstavnika. Članovi koordinacijske skupine mogu se dogovoriti da ih prate i stručnjaci.

2. Pri izvršavanju svojih zadaća članovi koordinacijske skupine i njihovi stručnjaci oslanjaju se na znanstvene i regulatorne resurse koji su na raspolaganju njihovim nadležnim tijelima, na relevantne znanstvene procjene te na preporuke Odbora. Svako nadležno tijelo prati kvalitetu ocjenjivanja koja provodi njegov predstavnik te podupire njegove aktivnosti.

3. Članovi koordinacijske skupine ulažu najveće moguće napore kako bi postigli konsenzus o pitanjima o kojima raspravljaju.

**▼B***Članak 144.***Zadaće koordinacijske skupine**

Koordinacijska skupina ima sljedeće zadaće:

- (a) razmatra pitanja koja se odnose na uzajamno priznavanje i decentralizirani postupak;
- (b) razmatra savjete radne skupine za farmakovigilanciju u okviru Odbora u pogledu mjera za upravljanje rizikom u farmakovigilanciji povezanih s ►C2 veterinarskim lijekovima ◀ odobrenima u državama članicama i prema potrebi izdaje preporuke državama članicama i nositeljima odobrenja za stavljanje u promet;
- (c) razmatra pitanja koja se odnose na izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet koja su izdale države članice;
- (d) daje preporuke državama članicama o tome treba li određeni ►C2 veterinarski lijek ◀ ili skupinu ►C2 veterinarskih lijekova ◀ smatrati ►C2 veterinarskim lijekom ◀ obuhvaćenim područjem primjene ove Uredbe;
- (e) koordinira odabir vodećeg tijela nadležnog za ocjenjivanje rezultata postupka upravljanja signalima iz članka 81. stavka 4.;
- (f) sastavlja i objavljuje godišnji popis referentnih ►C2 veterinarskih lijekova ◀ koji podliježu usklađivanju ►C2 sažetaka opisa svojstava lijeka ◀ u skladu s člankom 70. stavkom 3.

*POGLAVLJE XI.***ZAJEDNIČKE I POSTUPOVNE ODREDBE***Članak 145.***Stalni odbor za ►C2 veterinarske lijekove ◀**

1. Komisiji pomaže Stalni odbor za ►C2 veterinarske lijekove ◀ („Stalni odbor”). Stalni odbor je odbor u smislu Uredbe (EU) br. 182/2011.
2. Pri upućivanju na ovaj stavak primjenjuje se članak 5. Uredbe (EU) br. 182/2011.

*Članak 146.***Izmjene Priloga II.**

1. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s člankom 147. stavkom 2. radi izmjene Priloga II. prilagodbom zahtjeva u pogledu tehničke dokumentacije o kakvoći, neškodljivosti i djelotvornosti ►C2 veterinarskih lijekova ◀ tehničkom i znanstvenom napretku.
2. Komisija donosi delegirane akte u skladu s člankom 147. stavkom 3. radi izmjene Priloga II. kako bi se postigla dostatna razina detaljnosti kojom se osigurava pravna sigurnost i usklađenost te kako bi provela sva potrebna ažuriranja, pritom izbjegavajući nepotreban

**▼B**

diskontinuitet s Prilogom II., među ostalim u vezi s uvođenjem posebnih zahtjeva za ►**C2** veterinarske lijekove ◀ namijenjene novim terapijama. Pri donošenju tih delegiranih akta Komisija vodi računa o zdravlju životinja i javnom zdravlju te pitanjima okoliša.

*Članak 147.***Izvršavanje delegiranja ovlasti**

1. Ovlast za donošenje delegiranih akata dodjeljuje se Komisiji podložno uvjetima utvrđenima u ovom članku.

2. Ovlast za donošenje delegiranih akata iz članka 37. stavka 4., članka 57. stavka 3., članka 106. stavka 6., članka 109. stavka 1., članka 115. stavka 3., članka 118. stavka 2., članka 136. stavka 7. i članka 146. stavaka 1. i 2. dodjeljuje se Komisiji na razdoblje od pet godina počevši od 27. siječnja 2019. Komisija izrađuje izvješće o delegiranju ovlasti najkasnije devet mjeseci prije kraja razdoblja od pet godina. Delegiranje ovlasti prešutno se produljuje za razdoblja jednakog trajanja, osim ako se Europski parlament ili Vijeće tom produljenju usprotive najkasnije tri mjeseca prije kraja svakog razdoblja.

3. Ovlast za donošenje delegiranih akata iz članka 146. stavka 2. dodjeljuje se Komisiji na razdoblje od 27. siječnja 2019. do 28. siječnja 2022.

4. Europski parlament ili Vijeće u svakom trenutku mogu opozvati delegiranje ovlasti iz članka 37. stavka 4., članka 57. stavka 3., članka 106. stavka 6., članka 109. stavka 1., članka 115. stavka 3., članka 118. stavka 2., članka 136. stavka 7. i članka 146. stavaka 1. i 2. Odlukom o opozivu prekida se delegiranje ovlasti koje je u njoj navedeno. Opoziv počinje proizvoditi učinke sljedećeg dana od dana objave spomenute odluke u *Službenom listu Europske unije* ili na kasniji dan naveden u spomenutoj odluci. On ne utječe na valjanost delegiranih akata koji su već na snazi.

5. Prije donošenja delegiranog akta Komisija se savjetuje sa stručnjacima koje je imenovala svaka država članica u skladu s načelima utvrđenima u Međuinstitucijskom sporazumu o boljoj izradi zakonodavstva od 13. travnja 2016.

6. Čim donese delegirani akt, Komisija ga istodobno priopćuje Europskom parlamentu i Vijeću.

7. Delegirani akt donesen na temelju članka 37. stavka 4., članka 57. stavka 3., članka 106. stavka 6., članka 109. stavka 1., članka 115. stavka 3., članka 118. stavka 2., članka 136. stavka 7. i članka 146. stavaka 1. i 2. stupa na snagu samo ako ni Europski parlament ni Vijeće u roku od dva mjeseca od priopćenja tog akta Europskom parlamentu i Vijeću na njega ne podnesu nikakav prigovor ili ako su prije isteka tog roka i Europski parlament i Vijeće obavijestili Komisiju da neće podnijeti prigovore. Taj se rok produljuje za dva mjeseca na inicijativu Europskog parlamenta ili Vijeća.

**▼B***Članak 148.***Zaštita podataka**

1. Države članice primjenjuju Uredbu (EU) 2016/679 Europskog parlamenta i Vijeća<sup>(10)</sup> na obradu osobnih podataka koja se provodi u državama članicama u skladu s ovom Uredbom.

2. Uredba (EU) 2018/1725 Europskog parlamenta i Vijeća<sup>(11)</sup> primjenjuje se na obradu osobnih podataka koju provode Komisija i Agencija u skladu s ovom Uredbom.

*POGLAVLJE XII.***PRIJELAZNE I ZAVRŠNE ODREDBE***Članak 149.***Stavljanje izvan snage**

Direktiva 2001/82/EZ stavlja se izvan snage.

Upućivanja na direktivu stavljenju izvan snage smatraju se upućivanjima na ovu Uredbu i čitaju se u skladu s korelacijskom tablicom u Prilogu IV.

*Članak 150.***Odnos prema drugim aktima Unije**

1. Ništa u ovoj Uredbi ne tumači se na način da utječe na odredbe Direktive 96/22/EZ.

2. Uredba Komisije (EZ) br. 1234/2008<sup>(12)</sup> ne primjenjuje se na ►**C2** veterinarske lijekove ◀ obuhvaćene ovom Uredbom.

3. Uredba Komisije (EZ) br. 658/2007<sup>(13)</sup> ne primjenjuje se na ►**C2** veterinarske lijekove ◀ obuhvaćene ovom Uredbom.

<sup>(10)</sup> Uredba (EU) 2016/679 Europskog parlamenta i Vijeća od 27. travnja 2016. o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka i o slobodnom kretanju takvih podataka te o stavljanju izvan snage Direktive 95/46/EZ (Opća uredba o zaštiti podataka) (SL L 119, 4.5.2016., str. 1.).

<sup>(11)</sup> Uredba (EU) 2018/1725 Europskog parlamenta i Vijeća od 23. listopada 2018. o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka u institucijama, tijelima, uredima i agencijama Unije i o slobodnom kretanju takvih podataka te o stavljanju izvan snage Uredbe (EZ) br. 45/2001 i Odluke br. 1247/2002/EZ (SL L 295, 21.11.2018., str. 39.).

<sup>(12)</sup> Uredba Komisije (EZ) br. 1234/2008 od 24. studenoga 2008. o razmatranju izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu i ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ (SL L 334, 12.12.2008., str. 7.).

<sup>(13)</sup> Uredba Komisije (EZ) br. 658/2007 od 14. lipnja 2007. o novčanim kaznama u slučaju kršenja određenih obveza vezanih uz odobrenja za stavljanje u promet dana u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća (SL L 155, 15.6.2007., str. 10.).

**▼B***Članak 151.***Prethodni zahtjevi**

1. Postupci u vezi sa zahtjevima za izdavanje odobrenja za stavljanje ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ u promet ili zahtjevima za izmjene koji su validirani u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004 prije 28. siječnja 2022. dovršavaju se u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004.
2. Postupci u vezi sa zahtjevima za izdavanje odobrenja za stavljanje ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ u promet koji su validirani u skladu s Direktivom 2001/82/EZ prije 28. siječnja 2022. dovršavaju se u skladu s tom direktivom.
3. Postupci započeti na temelju članka 33., 34., 35., 39., 40. i 78. Direktive 2001/82/EZ prije 28. siječnja 2022. dovršavaju se u skladu s tom direktivom.

*Članak 152.***Postojeći ►**C2** veterinarski lijekovi ◀, odobrenja za stavljanje u promet i registracije**

1. Za odobrenja za stavljanje u promet ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ i registracije homeopatskih ►**C2** veterinarskih lijekova ◀, koji su izdani u skladu s Direktivom 2001/82/EZ ili Uredbom (EZ) br. 726/2004 prije 28. siječnja 2022., smatra se da su izdani u skladu s ovom Uredbom i kao takvi podliježu relevantnim odredbama ove Uredbe.

Prvi podstavak ovog stavka ne primjenjuje se na odobrenja za stavljanje u promet antimikrobnih ►**C2** veterinarskih lijekova ◀ koji sadržavaju antimikrobike namijenjene isključivo za liječenje ljudi u skladu s provedbenim aktima iz članka 37. stavka 5.

2. ►**C2** Veterinarski lijekovi ◀ stavljeni u promet u skladu s Direktivom 2001/82/EZ ili Uredbom (EZ) br. 726/2004 mogu se i dalje stavljeti na raspolaganje do 29. siječnja 2027., čak i ako nisu u skladu s ovom Uredbom.

3. Odstupajući od stavka 1. ovog članka, razdoblja zaštite iz članka 39. ne primjenjuju se na referentne ►**C2** veterinarske lijekove ◀ za koje je odobrenje izdano prije 28. siječnja 2022. nego se, umjesto toga, i dalje primjenjuju odgovarajuće odredbe iz akata stavljenih izvan snage iz stavka 1. ovog članka.

*Članak 153.***Prijelazne odredbe u vezi s delegiranim i provedbenim aktima**

1. Delegirani akti iz članka 118. stavka 2. i provedbeni akti iz članka 37. stavka 5., članka 57. stavka 4., članka 77. stavka 6., članka 95. stavka 8., članka 99. stavka 6. i članka 104. stavka 7. donose se prije 28. siječnja 2022. Ti se delegirani i provedbeni akti primjenjuju od 28. siječnja 2022.



**▼B**

2. Ne dovodeći u pitanje datum početka primjene ove Uredbe, Komisija donosi delegirane akte iz članka 37. stavka 4. najkasnije 27. rujna 2021. Ti se delegirani akti primjenjuju od 28. siječnja 2022.

3. Ne dovodeći u pitanje datum početka primjene ove Uredbe, Komisija donosi delegirane akte iz članka 57. stavka 3. i članka 146. stavka 2. te provedbene akte iz članka 55. stavka 3. i članka 60. stavka 1. najkasnije 27. siječnja 2021. Ti se delegirani i provedbeni akti primjenjuju od 28. siječnja 2022.

4. Ne dovodeći u pitanje datum početka primjene ove Uredbe, Komisija donosi delegirane akte iz članka 109. stavka 1. i provedbene akte iz članka 17. stavaka 2. i 3., članka 93. stavka 2., članka 109. stavka 2. i članka 115. stavka 5. najkasnije 29. siječnja 2025. Ti se delegirani i provedbeni akti počinju primjenjivati najranije 28. siječnja 2022.

5. Ne dovodeći u pitanje datum početka primjene ove Uredbe, Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih i provedbenih akata predviđenih u ovoj Uredbi od 27. siječnja 2019. Ti se delegirani i provedbeni akti primjenjuju od 28. siječnja 2022., osim ako je drukčije predviđeno u ovoj Uredbi.

Pri donošenju delegiranih i provedbenih akata iz ovog članka Komisija omogućuje dovoljno vremena između njihova donošenja i početka njihove primjene.

*Članak 154.***Uspostava farmakovigilancijske baze podataka te baze podataka o proizvodnji i prometu na veliko**

Ne dovodeći u pitanje datum početka primjene ove Uredbe, Agencija u suradnji s državama članicama i Komisijom u skladu s člankom 74. odnosno člankom 91. osigurava uspostavu farmakovigilancijske baze podataka te baze podataka o proizvodnji i prometu na veliko najkasnije do 28. siječnja 2022.

*Članak 155.***Početni doprinos nadležnih tijela ►C2 bazi podataka o lijekovima ◀**

Nadležna tijela najkasnije do 28. siječnja 2022. elektroničkim putem podnose Agenciji informacije o svim ►C2 veterinarskim lijekovima ◀ koji su u tom trenutku odobreni u njihovoj državi članici, koristeći se pritom formatom iz članka 55. stavka 3. točke (a).

*Članak 156.***Preispitivanje pravila za procjenu rizika za okoliš**

Komisija do 28. siječnja 2022. Europskom parlamentu i Vijeću podnosi izvješće o studiji izvedivosti sustava preispitivanja na temelju djelatnih tvari („monografije”) i ostalih potencijalnih alternativa za procjenu rizika koji za okoliš predstavljaju ►C2 veterinarski lijekovi ◀, kojem se prema potrebi prilaže zakonodavni prijedlog.

**▼B***Članak 157.***Izvješće Komisije o tradicionalnim biljnim proizvodima koji se koriste za liječenje životinja**

Komisija do 29. siječnja 2027. podnosi izvješće Europskom parlamentu i Vijeću o tradicionalnim biljnim proizvodima koji se koriste za liječenje životinja u Uniji. Prema potrebi, Komisija priprema zakonodavni prijedlog radi uvođenja pojednostavljenog sustava za registraciju tradicionalnih biljnih proizvoda koji se koriste za liječenje životinja.

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

*Članak 158.***Preispitivanje mjera u pogledu životinja vrste kopitara**

►**C2** Komisija najkasnije 29. siječnja 2025. Europskom parlamentu i Vijeću podnosi izvješće o svojoj procjeni situacije u pogledu liječenja životinja vrste kopitara lijekovima i njihova isključivanja iz prehrambenog lanca ◀ među ostalim u vezi s uvozom životinja vrste kopitara iz trećih zemalja, koje obuhvaća i sve odgovarajuće mjere Komisije, posebno uzimajući u obzir javno zdravlje, dobrobit životinja, rizike od prijevare i ravnopravne uvjete tržišnog natjecanja u odnosu na treće zemlje.

*Članak 159.***Prijelazne odredbe koje se odnose na određene potvrde o dobroj proizvođačkoj praksi**

Ne dovodeći u pitanje datum početka primjene ove Uredbe, obveze koje se odnose na potvrde o dobroj proizvođačkoj praksi za inaktivirane imunološke ►**C2** veterinarske lijekove ◀ koji se proizvode od patogena i antigena dobivenih od životinje ili životinja u epidemiološkoj jedinici i koji se koriste za liječenje te životinje ili tih životinja u istoj epidemiološkoj jedinici ili za liječenje životinje ili životinja u jedinici koja ima potvrđenu epidemiološku vezu, počinju se primjenjivati tek od datuma početka primjene provedbenih akata kojima se utvrđuju posebne mjere u pogledu dobre proizvođačke prakse za te ►**C2** veterinarske lijekove ◀ iz članka 93. stavka 2.

*Članak 160.***Stupanje na snagu i primjena**

Ova Uredba stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije*.

Primjenjuje se od 28. siječnja 2022.

Ova je Uredba u cijelosti obvezujuća i izravno se primjenjuje u svim državama članicama.



## PRILOG I.

## INFORMACIJE IZ ČLANKA 8. STAVKA 1. TOČKE (A).

1. Pravna osnova za zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet
2. Podnositelj zahtjeva
  - 2.1 Naziv ili naziv trgovačkog društva i stalna adresa ili registrirano sjedište podnositelja zahtjeva
  - 2.2 Naziv ili naziv trgovačkog društva i stalna adresa ili registrirano sjedište proizvođača ili uvoznika gotovog ►C2 veterinarskog lijeka ◀ te naziv ili naziv trgovačkog društva i stalna adresa ili registrirano sjedište proizvođača djelatnih tvari
  - 2.3 Naziv i adresa mjesta na kojima se odvijaju različite faze proizvodnje, uvoza, kontrole i puštanja serije u promet
3. Identifikacija ►C2 veterinarskog lijeka ◀
  - 3.1 Naziv ►C2 veterinarskog lijeka ◀ i oznaka prema Anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji (ATC klasifikacija ►C2 veterinarskih lijekova ◀)
  - 3.2 Djelatne tvari i, ako je primjenjivo, razrjeđivači
  - 3.3 Jačina ili, u slučaju imunološkog ►C2 veterinarskog lijeka ◀, biološka aktivnost, potencija ili titar
  - 3.4 Farmaceutski oblik
  - 3.5 Put primjene
  - 3.6 Ciljne vrste
4. Informacije o proizvodnji i farmakovigilancijski podaci
  - 4.1 Dokaz o odobrenju za proizvodnju ili potvrda o dobroj proizvođačkoj praksi
  - 4.2 Referentni broj glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu
5. Informacije o ►C2 veterinarskom lijeku ◀
  - 5.1 Predloženi ►C2 sažetak opisa svojstava lijeka ◀ koji je sastavljen u skladu s člankom 35.
  - 5.2 Opis konačnog izgleda ►C2 veterinarskog lijeka ◀, uključujući pakiranje i označivanje
  - 5.3 Predloženi tekst s informacijama koje je potrebno navesti na unutarnjem pakiranju, vanjskom pakiranju i ►C2 uputi o lijeku ◀ u skladu s člancima od 10. do 16.
6. Ostale informacije
  - 6.1 Popis zemalja u kojima je izdano ili ukinuto odobrenje za stavljanje u promet ►C2 veterinarskog lijeka ◀
  - 6.2 Preslike svih ►C2 sažetaka opisa svojstava lijeka ◀ koji su uključeni u uvjete odobrenja za stavljanje u promet koja su izdale države članice
  - 6.3 Popis zemalja u kojima je zahtjev podnesen ili odbijen
  - 6.4 Popis država članica u kojima se ►C2 veterinarski lijek ◀ treba staviti u promet
  - 6.5 Kritička izvješća stručnjaka o kakvoći, neškodljivosti i djelotvornosti ►C2 veterinarskog lijeka ◀.

▼ **M1***PRILOG II.***ZAHTEVI IZ ČLANKA 8. STAVKA 1. TOČKE (B)****Sadržaj****ODJELJAK 1. OPĆA NAČELA I ZAHTEVI.**

- I.1. Opća načela**
- I.2. Zahtjevi u pogledu sastava dokumentacije**
  - I.2.1. Dio 1.: Sažetak dokumentacije**
  - I.2.2. Dio 2.: Dokumentacija o kakvoći (fizikalno-kemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)**
  - I.2.3. Dio 3.: Dokumentacija o neškodljivosti (ispitivanja neškodljivosti i ispitivanja na rezidue)**
  - I.2.4. Dio 4.: Dokumentacija o djelotvornosti (pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja)**
  - I.2.5. Detaljni zahtjevi za različite vrste veterinarsko-medicinskih proizvoda ili dokumentacije odobrenja za stavljanje u promet**

**ODJELJAK II. ZAHTEVI ZA VETERINARSKO-MEDICINSKE PROIZVODE OSIM BIOLOŠKIH VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA**

- II.1. Dio 1.: Sažetak dokumentacije**
- II.2. Dio 2.: Dokumentacija o kakvoći (fizikalno-kemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)**
  - II.2.A. Opis proizvoda**
    - II.2.A.1. Kvalitativni i kvantitativni sastav**
    - II.2.A.2. Razvoj proizvoda**
  - II.2.B. Opis metode proizvodnje**
  - II.2.C. Proizvodnja i kontrola ishodišnih materijala**
    - II.2.C.1. Djelatne tvari**
      - II.2.C.1.1. Djelatne tvari navedene u farmakopejama**
      - II.2.C.1.2. Djelatne tvari koje nisu navedene u farmakopeji**
      - II.2.C.1.3. Fizikalno-kemijska svojstva koja mogu utjecati na bioraspoloživost**
    - II.2.C.2. Pomoćne tvari**
    - II.2.C.3. Pakiranje (spremnici i sustavi zatvaranja)**
      - II.2.C.3.1. Djelatna tvar**
      - II.2.C.3.2. Gotovi proizvod**
      - II.2.C.4. Tvari biološkog podrijetla**
  - II.2.D. Kontrolna ispitivanja koja se provode na izoliranim međuproizvodima tijekom proizvodnog procesa**
  - II.2.E. Kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda**
    - II.2.E.1. Opća svojstva gotovog proizvoda**
    - II.2.E.2. Identifikacija i analiza djelatnih tvari**
    - II.2.E.3. Identifikacija i analiza komponenti pomoćnih tvari**
    - II.2.E.4. Mikrobiološke kontrole**
    - II.2.E.5. Ujednačenost među serijama**
    - II.2.E.6. Ostale kontrole**

**▼ M1**

- II.2F. Ispitivanja stabilnosti
  - II.2.F.1. Djelatna tvar/djelatne tvari
  - II.2.F.2. Gotovi proizvod
  - II.2.G. Ostale informacije
- II.3. Dio 3.: Dokumentacija o neškodljivosti (ispitivanja neškodljivosti i ispitivanja na rezidue)
  - II.3.A. Ispitivanja neškodljivosti
    - II.3.A.1. Precizna identifikacija proizvoda i njegovih djelatnih tvari
    - II.3.A.2. Farmakologija
      - II.3.A.2.1. Farmakodinamika
      - II.3.A.2.2. Farmakokinetika
    - II.3.A.3. Toksikologija
    - II.3.A.4. Ostali zahtjevi
      - II.3.A.4.1. Posebna ispitivanja
      - II.3.A.4.2. Opažanja kod ljudi
      - II.3.A.4.3. Razvoj rezistencije i povezani rizici kod ljudi
    - II.3.A.5. Sigurnost korisnika
    - II.3.A.6. Procjena rizika za okoliš
  - II.3.B. Ispitivanja na rezidue
    - II.3.B.1. Identifikacija proizvoda
    - II.3.B.2. Deplecija rezidua (metabolizam i kinetika rezidua)
    - II.3.B.3. Analitička metoda za rezidue
- II.4. Dio 4.: Dokumentacija o djelotvornosti (pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja)
  - II.4.A. Pretklinička ispitivanja
    - II.4.A.1. Farmakologija
      - II.4.A.1.1. Farmakodinamika
      - II.4.A.1.2. Farmakokinetika
    - II.4.A.2. Razvoj rezistencije i povezani rizici kod životinja
    - II.4.A.3. Utvrđivanje i potvrda doze
    - II.4.A.4. Tolerancija kod ciljnih životinjskih vrsta
  - II.4.B. Klinička ispitivanja
    - II.4.B.1. Opća načela
    - II.4.B.2. Dokumentacija
      - II.4.AB2.1. Rezultati pretkliničkih ispitivanja
      - II.4.AB2.2. Rezultati kliničkih ispitivanja

**▼ M1**

ODJELJAK III. ZAHTJEVI ZA BIOLOŠKE VETERINARSKO-MEDICINSKE PROIZVODE

ODJELJAK III.a ZAHTJEVI ZA BIOLOŠKE VETERINARSKO-MEDICINSKE PROIZVODE OSIM IMUNOLOŠKIH VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

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

III.a.2. **Dio 2.: Dokumentacija o kakvoći (fizikalno-kemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)**

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

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

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

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

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

III.a.2.A.3.2. **Nečistoće**

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

III.a.2.C. **Proizvodnja i kontrola ishodišnih materijala**

III.a.2.C.1. **Ishodišni materijali navedeni u farmakopejama**

III.a.2.C.2. **Ishodišni materijali koji nisu navedeni u farmakopeji**

III.a.2.C.2.1. **Ishodišni materijali biološkog podrijetla**

III.a.2.C.2.2. **Ishodišni materijali koji nisu biološkog podrijetla**

III.a.2.D. **Kontrolna ispitivanja tijekom proizvodnog procesa**

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

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

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

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

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

III.a.2.F.1. **Djelatna tvar**

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

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

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

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

III.a.3.A. **Ispitivanja neškodljivosti**

III.a.3.A.1. **Precizna identifikacija proizvoda i njegovih djelatnih tvari:**

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

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

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

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

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

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

**▼ M1**

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

**▼ M1****ODJELJAK III.b ZAHTEVI ZA IMUNOLOŠKE VETERINARSKO-MEDICINSKE PROIZVODE**

- III.b.1. **Dio 1.: Sažetak dokumentacije**
  - III.b.2. **Dio 2.: Dokumentacija o kakvoći (fizikalno-kemijski, biološki i mikrobiološki podaci)**
    - III.b.2.A. **Opis proizvoda**
      - III.b.2.A.1. **Kvalitativni i kvantitativni sastav**
      - III.b.2.A.2. **Razvoj proizvoda**
    - III.b.2.B. **Opis metode proizvodnje**
    - III.b.2.C. **Proizvodnja i kontrola ishodišnih materijala**
      - III.b.2.C.1. **Ishodišni materijali navedeni u farmakopejama**
      - III.b.2.C.2. **Ishodišni materijali koji nisu navedeni u farmakopeji**
        - III.b.2.C.2.1. **Ishodišni materijali biološkog podrijetla**
        - III.b.2.C.2.2. **Ishodišni materijali koji nisu biološkog podrijetla**
    - III.b.2.D. **Kontrolna ispitivanja tijekom proizvodnog procesa**
    - III.b.2.E. **Kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda**
    - III.b.2.F. **Ujednačenost među serijama**
    - III.b.2.G. **Ispitivanja stabilnosti**
    - III.b.2.H. **Ostale informacije**
  - III.b.3. **Dio 3.: Dokumentacija o neškodljivosti (ispitivanja neškodljivosti i ispitivanja na rezidue)**
    - III.b.3.A. **Opći zahtjevi**
    - III.b.3.B. **Pretklinička ispitivanja**
    - III.b.3.C. **Klinička ispitivanja**
    - III.b.3.D. **Procjena rizika za okoliš**
    - III.b.3.E. **Procjena potrebna za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje**
    - III.b.3.F. **Ispitivanja na rezidue koja treba uvrstiti u pretklinička ispitivanja**
  - III.b.4. **Dio 4.: Dokumentacija o djelotvornosti (pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja)**
    - III.b.4.A. **Opći zahtjevi**
    - III.b.4.B. **Pretklinička ispitivanja**
    - III.b.4.C. **Klinička ispitivanja**
- ODJELJAK IV. UVJETI ZA POSEBNE ZAHTEVE ZA IZDAVANJE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**
- IV.1. **Zahtjevi za generičke veterinarsko-medicinske proizvode**
  - IV.2. **Zahtjevi za hibridne veterinarsko-medicinske proizvode**
  - IV.3. **Zahtjevi za kombinirane veterinarsko-medicinske proizvode**
  - IV.4. **Zahtjevi koji se temelje na informiranom pristanku**
  - IV.5. **Zahtjevi koji se temelje na bibliografskim podacima**
  - IV.6. **Zahtjevi za ograničena tržišta**
  - IV.7. **Zahtjevi u iznimnim okolnostima**



**▼ M1****ODJELJAK V. UVJETI ZA IZDAVANJE ZAHTEVA ZA ODOBRENJE ZA STAVLJANJE U PROMET POJEDINIH VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA**

- V.1. Veterinarsko-medicinski proizvodi namijenjeni novim terapijama**
  - V.1.1. Opći zahtjevi**
  - V.1.2. Zahtjevi u pogledu kakvoće**
  - V.1.3. Sigurnosni zahtjevi**
  - V.1.4. Zahtjevi djelotvornosti**
  - V.1.5. Posebni zahtjevi za podatke za posebne vrste proizvoda namijenjenih novim terapijama**
    - V.1.5.1. Načela**
    - V.1.5.2. Veterinarsko-medicinski proizvodi namijenjeni genskim terapijama**
    - V.1.5.3. Veterinarsko-medicinski proizvodi za regenerativnu medicinu, inženjering tkiva i staničnu terapiju**
    - V.1.5.4. Veterinarsko-medicinski proizvod posebno osmišljen za terapiju bakteriofagima**
    - V.1.5.5. Veterinarsko-medicinski proizvod dobiven nanotehnologijom**
    - V.1.5.6. Proizvodi namijenjeni antisense RNK terapiji i terapiji RNK interferencijom**
- V.2. Glavni spis za antigen cjepiva**
- V.3. Dokumentacija za više sojeva**
- V.4. Platformska tehnologija cjepiva**
- V.5. Odobreni homeopatski veterinarsko-medicinski proizvodi**

▼ **M1**

## ODJELJAK I.

## OPĆA NAČELA I ZAHTJEVI

- I.1. **Opća načela**
- I.1.1. Dokumentacija koja se prilaže uz zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 8. i člancima od 18. do 25. podnosi se u skladu sa zahtjevima iz ovog Priloga te se u njoj u obzir uzimaju smjernice koje je objavila Komisija i zahtjevi elektroničkog formata koje je objavila Agencija.
- I.1.2. Pri prikupljanju dokumentacije za podnošenje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnositelji u obzir uzimaju i najnovija veterinarsko-medicinska saznanja i znanstvene smjernice u vezi s kakvoćom, neškodljivošću i djelotvornošću veterinarsko-medicinskih proizvoda koje je objavila Agencija.
- I.1.3. Za veterinarsko-medicinske proizvode sve su relevantne monografije Europske farmakopeje, uključujući opće monografije i opća poglavlja, primjenjive na odgovarajuće dijelove dokumentacije.
- I.1.4. Postupci proizvodnje djelatnih tvari i gotovog proizvoda moraju biti u skladu s dobrom proizvođačkom praksom.
- I.1.5. U zahtjev se uključuju sve informacije relevantne za ocjenjivanje dotičnog veterinarsko-medicinskog proizvoda, bile one povoljne ili nepovoljne za proizvod. Osobito se navode svi relevantni detalji o svim nepotpunim ili nedovršenim studijama ili ispitivanjima u vezi s veterinarsko-medicinskim proizvodom.

▼ **M2**

- I.1.6. Farmakološka i toksikološka ispitivanja, ispitivanja na rezidue te pretklinička ispitivanja neškodljivosti provode se u skladu s odredbama o dobroj laboratorijskoj praksi utvrđenima u direktivama 2004/10/EZ <sup>(1)</sup> i 2004/9/EZ <sup>(2)</sup> Europskog parlamenta i Vijeća.

▼ **M1**

- I.1.7. Svi pokusi na životinjama provode se uzimajući u obzir načela utvrđena u Direktivi 2010/63/EU, neovisno o mjestu provedbe pokusa.
- I.1.8. U dokumentaciji se u zasebnom dokumentu navodi procjena rizika za okoliš povezana s puštanjem u promet veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju genetski modificirane organizme (GMO) u smislu članka 2. Direktive 2001/18/EZ ili se od njih sastoje. Informacije se predstavljaju u skladu s odredbama Direktive 2001/18/EZ, uzimajući u obzir smjernice koje je objavila Komisija.
- I.1.9. Podnositelj zahtjeva u dijelu 1. dokumentacije zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet potvrđuje da svi dostavljeni podaci relevantni za kakvoću, neškodljivost i djelotvornost veterinarsko-medicinskog proizvoda, uključujući javno dostupne podatke, ne podliježu zaštiti tehničke dokumentacije.

<sup>(1)</sup> Direktiva 2004/10/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 11. veljače 2004. o usklađivanju zakona i ostalih propisa u vezi s primjenom načela dobre laboratorijske prakse i provjeri njihove primjene u ispitivanju kemijskih tvari (SL L 50, 20.2.2004., str. 44.).

<sup>(2)</sup> Direktiva 2004/9/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 11. veljače 2004. o nadzoru i provjeri dobre laboratorijske prakse (DLP) (SL L 50, 20.2.2004., str. 28.).

▼ **M1****I.2. Zahtjevi u pogledu sastava dokumentacije**

Sva dokumentacija zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet veterinarsko-medicinskog proizvoda mora sadržavati sljedeće sastavne dijelove:

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

Dio 1. uključuje administrativne informacije navedene u Prilogu I., konkretno:

(a) dio 1.A: točke od 1. do 4. i od 6.1. do 6.4.;

(b) dio 1.B: točka 5.;

(c) dio 1.C: točka 6.5.

Kada je riječ o dijelu 1.B točki 5.1. u vezi s člankom 35. stavkom 1. točkom (l), zahtjev u kojem se predlaže klasifikacija veterinarsko-medicinskog proizvoda u „skupinu onih koji se ne izdaju na veterinarski recept” mora uključivati kritičko preispitivanje svojstava proizvoda kako bi se opravdala prikladnost te klasifikacije uzimajući u obzir neškodljivost kod ciljnih i neciljnih životinja, javno zdravlje i sigurnost za okoliš, kako je navedeno prema kriterijima iz članka 34. stavka 3. točaka od (a) do (g).

Svako kritičko izvješće stručnjaka sastavlja se vodeći računa o znanstvenim spoznajama u trenutku podnošenja zahtjeva. Izvješća sadržavaju ocjenu raznih testiranja i ispitivanja, koja čine dokumentaciju odobrenja za stavljanje u promet, i obuhvaćaju sve aspekte koji su važni za procjenu kakvoće, neškodljivosti i djelotvornosti veterinarsko-medicinskog proizvoda. Sadržavaju detaljne rezultate podnesenih testiranja i ispitivanja te točne bibliografske bilješke. Dostavljaju se kopije navedenih bibliografskih bilješki.

Kritička izvješća stručnjaka mora potpisati i datirati autor izvješća, a potrebno je priložiti i informacije o obrazovanju autora, njegovoj dodatnoj izobrazbi i stručnom iskustvu. Potrebno je jasno navesti u kojem su poslovnom odnosu autor i podnositelj zahtjeva.

Kritička izvješća stručnjaka i dodaci sadržavaju točna i jasna upućivanja na informacije koje se nalaze u tehničkoj dokumentaciji.

Kada se dio 2. predstavlja u formatu zajedničkog tehničkog dokumenta (ZTD), za kritičko izvješće stručnjaka o kakvoći upotrebljava se sveukupni sažetak o kakvoći.

Za dijelove 3. i 4. kritičko izvješće stručnjaka uključuje i tablični prikaz sažetka cjelokupne tehničke dokumentacije i svih relevantnih podataka koji su dostavljeni.

**I.2.2. Dio 2.: Dokumentacija o kakvoći (fizikalno-kemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)**

1. Farmaceutski podaci o kakvoći (fizikalno-kemijski, biološki ili mikrobiološki podaci) za djelatne tvari i za gotov veterinarsko-medicinski proizvod obuhvaćaju informacije o proizvodnom procesu, karakterizaciji i značajkama, postupcima i zahtjevima za kontrolu kakvoće, stabilnosti, kao i opis sastava, razvoja i izgleda veterinarsko-medicinskog proizvoda.

**▼ M1**

2. Primjenjive su sve monografije, uključujući posebne monografije, opće monografije i opća poglavlja Europske farmakopeje. Za imunološke veterinarsko-medicinske proizvode primjenjive su sve monografije, uključujući posebne monografije, opće monografije i opća poglavlja Europske farmakopeje, osim ako je drukčije opravdano. Ako monografija Europske farmakopeje ne postoji, primjenjuje se monografija države članice. Ako tvar nije opisana ni u Europskoj farmakopeji ni u farmakopeji neke od država članica, može se prihvatiti sukladnost s monografijom farmakopeje treće zemlje ako se dokaže njezina prikladnost; u takvim slučajevima podnositelj zahtjeva podnosi kopiju monografije uz priložen prijevod, ako je to primjereno. Prilažu se podaci koji pokazuju da monografija omogućuje primjerenu kontrolu kakvoće tvari.
3. Ako se upotrebljavaju ispitivanja koja nisu navedena u farmakopeji, potrebno je opravdati uporabu tih ispitivanja tako da se dostave dokazi o tome da bi materijali, da se ispituju u skladu s farmakopejom, ispunjavali zahtjeve u pogledu kakvoće koje propisuje relevantna monografija farmakopeje.
4. Svi postupci ispitivanja za analizu i kontrolu kakvoće uzimaju u obzir utvrđene smjernice i zahtjeve. Potrebno je priložiti rezultate studija validacije. Svi postupci ispitivanja opisuju se s dovoljno pojedinosti da bi se mogli ponoviti u kontrolnim ispitivanjima, koja se provode na zahtjev nadležnog tijela i kako bi ih nadležno tijelo moglo pravilno procijeniti. Na primjeren se način opisuje sva posebna oprema ili aparati koji bi se mogli upotrebljavati, s priloženim dijagramom prema potrebi. Uz formule laboratorijskih reagensa treba, prema potrebi, navesti metodu pripreme. U slučaju postupaka ispitivanja uključenih u Europsku farmakopeju ili farmakopeju neke od država članica, taj se opis može zamijeniti detaljnim upućivanjem na dotičnu farmakopeju.
5. Ako je dostupan, upotrebljava se kemijski i biološki referentni materijal Europske farmakopeje. Ako se upotrebljavaju ostali referentni pripravci i standardi, moraju se detaljno identificirati i opisati.
6. Farmaceutski podaci o kakvoći (fizikalno-kemijski, biološki ili mikrobiološki podaci) o djelatnoj tvari i/ili gotovom proizvodu smiju biti uključeni u dokumentaciju u obliku zajedničkog tehničkog dokumenta (ZTD).
7. Za biološke veterinarsko-medicinske proizvode, uključujući imunološke proizvode, u dokumentaciju se uključuju podaci o otapalima koja su potrebna za pripremu pripravka konačnog proizvoda. Biološki veterinarsko-medicinski proizvod smatra se jednim proizvodom čak i kada je potrebno više od jednog otapala kako bi se pripravili različiti pripravci konačnog proizvoda, koji se može primjenjivati različitim putevima ili načinima. Otapala koja se isporučuju s biološkim veterinarsko-medicinskim proizvodima mogu se pakirati zajedno s djelatnom tvari ili odvojeno.
8. U skladu s Direktivom 2010/63/EU i Europskom konvencijom o zaštiti kralježnjaka koji se koriste u pokusne i druge znanstvene svrhe, ispitivanja se provode postupcima za koje je potreban najmanji broj životinja i koji uzrokuju najmanje boli, patnje, stresa ili trajnih oštećenja. Ako je moguće, zamjensko ispitivanje *in vitro* upotrebljava se kada se njime mogu zamijeniti životinje ili upotrijebiti manji broj životinja ili umanjiti patnja.

**▼ M1****I.2.3. Dio 3.: Dokumentacija o neškodljivosti (ispitivanja neškodljivosti i ispitivanja na rezidue)**

1. Dokumentacija o ispitivanjima neškodljivosti uključuje sljedeće:
  - (a) objedinjeno izvješće o ispitivanjima koja su provedena u skladu s ovim dijelom, s detaljnim upućivanjima na objavljenu literaturu koja sadržava objektivnu raspravu svih dobivenih rezultata. Izostavljanje bilo kojih pretraga ili ispitivanja i uključivanje neke druge vrste studije potrebno je naznačiti i raspraviti;

**▼ M2**

- (b) izjavu o primjeni dobre laboratorijske prakse u pretkliničkim ispitivanjima neškodljivosti, ako je primjenjivo, uz analizu doprinosa koji bilo koje ispitivanje u kojem se ne primjenjuje dobra laboratorijska praksa može donijeti sveukupnoj procjeni rizika, te opravdanje za neprimjenjivanje dobre laboratorijske prakse.

**▼ M1**

2. Dokumentacija uključuje sljedeće:
  - (a) kazalo svih studija i ispitivanja uključenih u dokumentaciju;
  - (b) opravdanje za neuključivanje određene vrste studija i ispitivanja;
  - (c) objašnjenje za uključivanje neke druge vrste studije ili ispitivanja;
  - (d) analizu doprinosa koji bilo koje ispitivanje u kojem se ne primjenjuje dobra laboratorijska praksa može donijeti sveukupnoj procjeni rizika i opravdanje za neprimjenjivanje dobre laboratorijske prakse.

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

1. Dokumentacija o djelotvornosti uključuje svu pretkliničku i kliničku dokumentaciju, bila ona povoljna ili nepovoljna za veterinarsko-medicinske proizvode, kako bi se omogućila cjelovita objektivna ocjena omjera koristi i rizika proizvoda.
2. Dokumentacija o ispitivanjima djelotvornosti uključuje sljedeće:
  - (a) objedinjeno izvješće o ispitivanjima koja su provedena u skladu s ovim dijelom, s detaljnim upućivanjima na objavljenu literaturu koja sadržava objektivnu raspravu svih dobivenih rezultata. Izostavljanje bilo kojih pretraga ili ispitivanja i uključivanje neke druge vrste studije potrebno je naznačiti i raspraviti;

**▼ M2**

- (b) izjavu o primjeni dobre laboratorijske prakse u pretkliničkim ispitivanjima neškodljivosti, ako je primjenjivo, uz analizu doprinosa koji bilo koje ispitivanje u kojem se ne primjenjuje dobra laboratorijska praksa može donijeti sveukupnoj procjeni rizika, te opravdanje za neprimjenjivanje dobre laboratorijske prakse.

**▼ M1**

3. Dokumentacija uključuje sljedeće:
  - (a) kazalo svih ispitivanja uključenih u dokumentaciju;
  - (b) opravdanje za neuključivanje određene vrste ispitivanja;
  - (c) objašnjenje za uključivanje neke druge vrste ispitivanja.

▼ **M1**

4. Svrha ispitivanja opisanih u ovom dijelu jest dokazati djelotvornost veterinarsko-medicinskog proizvoda. Sve tvrdnje podnositelja zahtjeva koje se odnose na svojstva, učinke i uporabu proizvoda moraju u potpunosti biti potkrijepljene nalazima specifičnih ispitivanja koji se nalaze u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.
  5. Sva ispitivanja djelotvornosti provode se u skladu s potpuno razmotrenim detaljnim protokolom koji se prije početka ispitivanja bilježi pisanim putem. Dobrobit pokusnih životinja podvrgava se veterinarskom nadzoru i u potpunosti se uzima u obzir tijekom izrade bilo kojeg protokola ispitivanja i tijekom provedbe ispitivanja.
  6. Klinička ispitivanja (terenska ispitivanja) provode se u skladu s uspostavljenim načelima dobre kliničke prakse, osim ako je drukčije opravdano.
  7. Prije početka svakog terenskog ispitivanja potrebno je dobiti i dokumentirati informirani pristanak vlasnika životinja koje se upotrebljavaju u ispitivanju. Vlasnik životinja posebno se pisanim putem obavješćuje o posljedicama koje sudjelovanje u ispitivanju ima na kasnije uklanjanje liječenih životinja ili dobivanje hrane od liječenih životinja.
- I.2.5. ***Detaljni zahtjevi za različite vrste veterinarsko-medicinskih proizvoda ili dokumentacije odobrenja za stavljanje u promet***
1. Detaljni zahtjevi za različite vrste veterinarsko-medicinskih proizvoda ili posebne vrste dokumentacije odobrenja za stavljanje u promet navedeni su u sljedećim odjeljcima ovog Priloga:
    - (a) u odjeljku II. opisani su standardizirani uvjeti za zahtjeve za veterinarsko-medicinske proizvode osim bioloških veterinarsko-medicinskih proizvoda;
    - (b) u odjeljku III. opisani su standardizirani uvjeti za zahtjeve za biološke veterinarsko-medicinske proizvode:
      - i. u odjeljku III. točki (a) opisani su standardizirani uvjeti za zahtjeve za biološke veterinarsko-medicinske proizvode osim imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda;
      - ii. u odjeljku III. točki (b) opisani su standardizirani uvjeti za zahtjeve za imunološke veterinarsko-medicinske proizvode;
    - (c) u odjeljku IV. opisani su zahtjevi u pogledu dokumentacije za posebne vrste dokumentacije odobrenja za stavljanje u promet;
    - (d) u odjeljku IV. opisani su zahtjevi u pogledu dokumentacije za posebne vrste veterinarsko-medicinskih proizvoda.

## ODJELJAK II.

**ZAHTEJEVI ZA VETERINARSKO-MEDICINSKE PROIZVODE OSIM BIOLOŠKIH VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA**

Sljedeći detaljni zahtjevi primjenjuju se na veterinarsko-medicinske proizvode osim bioloških veterinarsko-medicinskih proizvoda, ako nije drukčije utvrđeno u odjeljku IV.

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

Vidjeti odjeljak I.

**II.2. Dio 2.: Dokumentacija o kakvoći (fizikalno-kemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)**

**▼ M1****II.2.A. Opis proizvoda****II.2.A.1. Kvalitativni i kvantitativni sastav**

1. Kvalitativni sastav svih sastojaka medicinskog proizvoda znači oznaka ili opis:
  - (a) jedne ili više djelatnih tvari;
  - (b) pomoćnih tvari, sastojaka pomoćnih tvari, bez obzira na njihovu narav ili upotrijebljenu količinu, uključujući bojila, konzervanse, adjuvanse, stabilizatore, zgušnjivače, emulgatore, pojačivače okusa i arome;
  - (c) drugih sastojaka, namijenjenih gutanju ili drugom načinu primjene na životinjama, vanjskih omotača veterinarsko-medicinskih proizvoda, poput kapsula, želatinskih kapsula, intraruminalnih naprava;
  - (d) svih relevantnih podataka koji se odnose na unutarnje pakiranje i, prema potrebi, vanjsko pakiranje te, ako je to primjereno, njegov način zatvaranja, zajedno s pojedinostima o priboru s kojim se veterinarsko-medicinski proizvod upotrebljava ili daje i koji se dostavlja s proizvodom.
2. Uobičajena terminologija koja se treba upotrebljavati za opis sastojaka veterinarsko-medicinskih proizvoda, neovisno o primjeni ostalih odredbi članka 8.:
  - (a) u pogledu tvari koje se pojavljuju u Europskoj farmakopeji ili, ako se tamo ne pojavljuju, u nacionalnoj farmakopeji neke od država članica, glavni naslov na zaglavlju monografije s upućivanjem na dotičnu farmakopeju;
  - (b) u pogledu drugih tvari, međunarodni nezaštićeni naziv (INN) koji preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), uz koji se može navesti drugi nezaštićeni naziv ili, ako to nije moguće, točna znanstvena oznaka;
  - (c) sastojci koji nemaju međunarodni nezaštićeni naziv ni točnu znanstvenu oznaku opisuju se navodeći kako su i od čega pripravljeni te se prema potrebi prilažu sve druge relevantne pojedinosti;
  - (d) u pogledu bojila, oznaka s koda „E”, koji im je dodijeljen Direktivom 2009/35/EZ Europskog parlamenta i Vijeća.
3. Kako bi se za sve djelatne i pomoćne tvari veterinarsko-medicinskih proizvoda dao kvantitativni sastav, potrebno je, ovisno o farmaceutskom obliku, navesti masu ili broj jedinica biološke aktivnosti, ili po jedinici doze ili po jedinici mase ili volumena, i to od svake djelatne i pomoćne tvari.
4. Jedinice biološke aktivnosti upotrebljavaju se za tvari koje se ne mogu kemijski definirati. Ako je definirana međunarodna jedinica biološke aktivnosti, potrebno ju je koristiti. Ako međunarodna jedinica nije definirana, jedinice biološke aktivnosti izražavaju se na takav način da osiguraju nedvosmislenu informaciju o aktivnosti tvari koristeći, ako je to primjenjivo, jedinice Europske farmakopeje.

▼ **M1**

5. Kvantitativni se sastav dopunjuje:
  - (a) u pogledu pripravaka za jednokratnu primjenu: masom ili jedinicama biološke aktivnosti svake djelatne tvari u spremniku jedinice, uzimajući u obzir iskoristivi volumen proizvoda, nakon otapanja u tekućini, ako je to primjereno;
  - (b) u pogledu veterinarsko-medicinskih proizvoda koji se daju u kapljicama: masom ili jedinicama biološke aktivnosti svake djelatne tvari sadržane u kapljici ili sadržane u određenom broju kapljica koji odgovara 1 ml ili 1 g pripravka;
  - (c) u pogledu farmaceutskih oblika koji se daju u mjerenim količinama: masom ili jedinicama biološke aktivnosti svake djelatne tvari po mjerenoj količini.
6. Djelatne tvari zastupljene u obliku spojeva ili derivata opisuju se kvantitativno prema njihovoj ukupnoj masi, a ako je to nužno ili relevantno, prema masi aktivnog čimbenika ili aktivnih čimbenika molekule.
7. Za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju djelatnu tvar koja je prvi put predmet zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u Uniji, sistematski se u obliku mase aktivnog čimbenika ili aktivnih čimbenika molekule izražava kvantitativna izjava o djelatnoj tvari koja je sol ili hidrat. Svi kasnije odobreni veterinarsko-medicinski proizvodi u državama članicama za istu djelatnu tvar trebaju kvantitativni sastav imati naveden na isti način.

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

1. Potrebno je pružiti objašnjenje odabira sastava, sastojaka, pakiranja i predviđene funkcije pomoćnih tvari u gotovom proizvodu, kao i metode proizvodnje, uključujući obrazloženje odabira metode i detalja sterilizacijskih procesa i/ili aseptičnih postupaka koji se upotrebljavaju u gotovom proizvodu. Uz to objašnjenje prilažu se znanstveni podaci o farmaceutskom razvoju. Potrebno je navesti i bilo kakvu dotrajalost, uz obrazloženje. Mikrobiološka svojstva (mikrobiološka čistoća i antimikrobna aktivnost) te upute za uporabu trebaju biti dokazano primjereni za namijenjenu uporabu veterinarsko-medicinskog proizvoda kako je navedeno u dokumentaciji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.
2. Podnosi se ispitivanje međudjelovanja između gotovog proizvoda i primarne ambalaže kad god se rizik takvog međudjelovanja smatra mogućim, posebno kad je riječ o injekcijskim pripravcima.
3. Predložene veličine pakiranja moraju se opravdati u pogledu predloženog puta primjene, doziranja i ciljne vrste, posebno za antimikrobne (djelatne) tvari.
4. Ako se dozator isporučuje s gotovim proizvodom, mora se dokazati točnost mjerenja doza.
5. Ako se preporučuje uporaba pratećeg ispitivanja s gotovim proizvodom (npr. dijagnostički test), navode se relevantne informacije o ispitivanju.
6. Za veterinarsko-medicinske proizvode koji su namijenjeni za umješavanje u hranu za životinje daju se informacije o udjelu, uputama za umješavanje, homogenosti unutar hrane za životinje i podudarnosti/prikladnosti za hranu za životinje.



**▼ M1****II.2.B. Opis metode proizvodnje**

1. Opis metode proizvodnje koji se u skladu s člankom 8. prilaže zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mora biti sastavljen tako da pruža zadovoljavajući pregled naravi korištenih postupaka.
2. U tu svrhu opis metode proizvodnje uključuje barem:
  - (a) stvarnu proizvodnu formulu za predložene komercijalne veličine serije, s kvantitativnim podacima o svim upotrijebljenim tvarima. Navode se sve tvari koje mogu nestati tijekom proizvodnje; bilo kakva dotrajalost navodi se uz obrazloženje;
  - (b) opis raznih faza proizvodnje s informacijama o radnim uvjetima procesa, u narativnom obliku i s dijagramom toka procesa;
  - (c) u slučaju neprekinute proizvodnje, sve pojedinosti o poduzetim mjerama predostrožnosti radi osiguravanja homogenosti gotovog proizvoda. Navode se informacije o tome kako se definira serija (na primjer, kao razdoblje ili količina proizvoda i može se izraziti u obliku raspona);
  - (d) popis kontrola tijekom proizvodnje, uključujući fazu proizvodnje u kojoj se provode i načela za prihvatanje;
  - (e) eksperimentalna ispitivanja za validaciju proizvodnog procesa i, ako je to primjereno, plan validacije procesa za serije proizvodne razine;
  - (f) za sterilne proizvode, ako se koriste uvjeti sterilizacije koji nisu u farmakopeji, pojedinosti o sterilizacijskim procesima i/ili aseptičnim postupcima koji se u tu svrhu koriste.

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

1. Za potrebe ove točke „ishodišni materijali” znači sve djelatne tvari, pomoćne tvari i pakiranja (unutarnje pakiranje sa sustavom zatvaranja i, ako je primjenjivo, vanjsko pakiranje i dozator koji se isporučuje s veterinarsko-medicinskim proizvodom).
2. Dokumentacija uključuje specifikacije i informacije o ispitivanjima koja se trebaju provesti radi kontrole kakvoće svih serija ishodišnih materijala.
3. Rutinska ispitivanja na ishodišnim materijalima provode se na način naveden u dokumentaciji.
4. Ako Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb za neki ishodišni materijal, djelatnu tvar ili pomoćnu tvar izdaje potvrdu o prikladnosti, ta potvrda sadržava upućivanje na relevantnu monografiju Europske farmakopeje.
5. Ako se upućuje na potvrdu o prikladnosti, proizvođač pisanim putem podnosiocu zahtjeva daje jamstva da proizvodni proces od trenutka kada je Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb izdala potvrdu o prikladnosti nije modificiran. Ako je polje „okvir pristupa” na potvrdi ispunjeno i potpisano, taj se zahtjev smatra ispunjenim bez dodatnih jamstava.

▼ **M1**

6. Kako bi se dokazala sukladnost s utvrđenim specifikacijama, prilažu se potvrde o analizi za ishodišne materijale.

II.2.C.1. **Djelatne tvari**

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

2. Dostavljaju se sljedeće pojedinosti:

- (a) navode se podaci o identitetu, strukturi te popis fizikalno-kemijskih i drugih relevantnih svojstava djelatne tvari, posebno fizikalno-kemijskih svojstava koja potencijalno utječu na neškodljivost i djelotvornost djelatne tvari. Ako je relevantno, dokaz molekularne strukture uključuje shematski aminokiselinski slijed i relativnu molekulsku masu;
- (b) informacije o proizvodnom procesu uključuju opis proizvodnog procesa djelatne tvari što predstavlja obvezu podnositelja zahtjeva za proizvodnju djelatne tvari. Navode se svi materijali koji su potrebni radi proizvodnje djelatne (djelatnih) tvari, navodeći gdje se u procesu svaki materijal koristi. Dostavljaju se informacije o kakvoći i kontroli tih materijala. Dostavljaju se informacije koje pokazuju da materijali udovoljavaju standardima koji su primjereni za njihovu namijenjenu uporabu;
- (c) informacije o kontroli kakvoće sadržavaju ispitivanja (uključujući načela za prihvaćanje) koja se provode pri svakoj kritičnoj fazi, informacije o kakvoći i kontroli međuproizvoda i validaciji procesa i/ili evaluacijske studije, ovisno o slučaju. One sadržavaju i validacijske podatke za analitičke metode koje se primjenjuju na djelatnu tvar, ako je to primjereno;
- (d) informacije o nečistoćama sadržavaju informacije o predvidljivim nečistoćama zajedno s razinama i naravi zamijećenih nečistoća. One prema potrebi sadržavaju i informacije o sigurnosti tih nečistoća.

3. Glavni spis za djelatnu tvar

Za nebiološku djelatnu tvar podnositelj zahtjeva može dogovoriti da proizvođač djelatne tvari informacije o djelatnoj tvari iz točke 2. dostavi izravno nadležnim tijelima kao glavni spis za djelatnu tvar. U tom slučaju proizvođač djelatne tvari podnositelju zahtjeva pruža sve podatke (dio glavnog spisa za djelatnu tvar koji pripada podnositelju zahtjeva) koji bi mu mogli biti nužni za preuzimanje odgovornosti za veterinarsko-medicinski proizvod. U dokumentaciju medicinskog proizvoda uključuje se kopija podataka koje je proizvođač djelatne tvari dostavio podnositelju zahtjeva. Proizvođač djelatne tvari pisanim putem podnositelju zahtjeva potvrđuje da će osigurati ujednačenost među serijama i da neće modificirati proizvodni proces ni specifikacije, a da o tome ne obavijesti podnositelja zahtjeva.

4. Potvrda o prikladnosti koju izdaje Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb

Dostavljaju se potvrda o prikladnosti i svi dodatni podaci relevantni za farmaceutski oblik koji nisu obuhvaćeni potvrdom o prikladnosti.

**▼ M1****II.2.C.1.1. Djelatne tvari navedene u farmakopejama**

1. Za djelatne tvari koje ispunjavaju zahtjeve Europske farmakopeje ili, ako monografija Europske farmakopeje ne postoji, farmakopeje jedne od država članica smatra se da su u dovoljnoj mjeri u skladu s člankom 8. U tom se slučaju umjesto opisa analitičkih metoda i postupaka u svakom relevantnom odjeljku navodi odgovarajuće upućivanje na dotičnu farmakopeju.
2. U slučajevima kada je specifikacija sadržana u monografiji Europske farmakopeje ili nacionalne farmakopeje neke od država članica nedostatna da bi osigurala kakvoću tvari, nadležna tijela mogu od podnositelja zahtjeva zatražiti primjerenije specifikacije, uključujući načela za prihvatanje za specifične nečistoće s validiranim postupcima ispitivanja.
3. Nadležna tijela obavješćuju tijela koja su odgovorna za dotičnu farmakopeju. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet tijelima te farmakopeje osigurava pojedinosti o navodnoj nedostatnosti i dodatnim primijenjenim specifikacijama.

**II.2.C.1.2. Djelatne tvari koje nisu navedene u farmakopeji**

1. Djelatne tvari koje nisu navedene ni u jednoj farmakopeji opisuju se u obliku monografije pod sljedećim naslovima:
  - (a) uz naziv sastojka koji ispunjava zahtjeve iz dijela II.2.A.1. točke 2. dodaju se svi trgovački ili znanstveni sinonimi;
  - (b) uz definiciju tvari, određenu na način koji je sličan onome korištenom u Europskoj farmakopeji, prilaže se nužni dokaz pojašnjenja, posebno u pogledu molekularne strukture. Ako se tvari mogu opisati samo prema njihovoj metodi proizvodnje, opis treba biti dostatno detaljan kako bi se karakterizirala tvar koja je i po sastavu i po učinku konstantna;
  - (c) postupci identifikacije mogu biti opisani u obliku potpunih tehnika kako se koriste za proizvodnju tvari te u obliku ispitivanja koja se trebaju rutinski provoditi;
  - (d) ispitivanja čistoće opisuju se u odnosu na svaku pojedinačnu predvidljivu nečistoću, posebno one koje mogu imati štetni učinak te, ako je to nužno, one koje, uzimajući u obzir kombinaciju tvari na koje se zahtjev odnosi, mogu štetno djelovati na stabilnost proizvoda ili iskriviti analitičke nalaze;
  - (e) opisuju se ispitivanja i načela za prihvatanje za kontrolu parametara koji su relevantni za gotovi proizvod, kao što je sterilnost, a metode se validiraju prema potrebi;
  - (f) kad je riječ o složenim tvarima biljnog ili životinjskog podrijetla, potrebno je razlikovati slučajeve u kojima višestruki farmakološki učinci zahtijevaju kemijsku, fizikalnu ili biološku kontrolu temeljnih komponenti te slučajeve tvari koje sadržavaju jednu ili više skupina temeljnih sastavnica koje imaju sličnu aktivnost, u odnosu na koje se može prihvatiti sveukupni postupak analize.

▼ **M1**

2. Ti podaci pokazuju da je predloženi niz postupaka ispitivanja dostatan za kontrolu kakvoće djelatne tvari iz definiranog izvora.

II.2.C.1.3. **Fizikalno-kemijska svojstva koja mogu utjecati na bioraspoloživost**

Sljedeći podaci koji se odnose na djelatne tvari trebaju biti dostavljeni kao dio općeg opisa djelatnih tvari ako bioraspoloživost veterinarsko-medicinskog proizvoda o njima ovisi:

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

Točke od (a) do (c) nisu primjenjive na tvari koje se koriste isključivo kao otopine.

II.2.C.2. **Pomoćne tvari**

1. Za pomoćne tvari koje ispunjavaju zahtjeve Europske farmakopeje ili, ako monografija Europske farmakopeje ne postoji, farmakopeje jedne od država članica smatra se da su u dovoljnoj mjeri u skladu s člankom 8. U tom se slučaju umjesto opisa analitičkih metoda i postupaka u svakom relevantnom odjeljku navodi odgovarajuće upućivanje na dotičnu farmakopeju. Zahtjevi monografije prema potrebi se dopunjuju dodatnim ispitivanjima radi kontrole parametara kao što su veličina čestica, sterilnost i/ili rezidualna otapala.
2. Ako farmakopejska monografija ne postoji, predlaže se i opravdava specifikacija. Moraju se poštovati zahtjevi za specifikacije iz dijela II.2.C.1.2.1. točaka od (a) do (e) za djelatnu tvar. Dostavljaju se predložene metode i njihovi dodatni validacijski podaci.
3. Podnosi se izjava radi potvrde da bojila koja se dodaju veterinarsko-medicinskim proizvodima udovoljavaju zahtjevima Direktive 2009/35/EZ Europskog parlamenta i Vijeća<sup>(3)</sup>, osim ako se zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet odnosi na određene veterinarsko-medicinske proizvode za lokalnu primjenu poput medicinskih ovratnika i ušnih markica.
4. Dostavlja se izjava kojom se potvrđuje da bojila koja se upotrebljavaju udovoljavaju kriterijima čistoće iz Uredbe Komisije (EU) br. 231/2012<sup>(4)</sup>.
5. Za nove pomoćne tvari, to jest pomoćne tvari koje se prvi put u Uniji koriste u veterinarsko-medicinskom proizvodu ili novim putem primjene, potrebno je osigurati pojedinosti o proizvodnji, karakterizaciju i kontrole, s upućivanjima kojima se podupiru i klinički i neklinički podaci o neškodljivosti. Za bojila se izjave o sukladnosti iz točaka 3. i 4. smatraju dostatnima.

<sup>(3)</sup> Direktiva 2009/35/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 23. travnja 2009. o bojilima koja se mogu dodavati lijekovima (SL L 109, 30.4.2009., str. 10.).

<sup>(4)</sup> Uredba Komisije (EU) br. 231/2012 od 9. ožujka 2012. o utvrđivanju specifikacija za prehrambene aditive navedene u prilogima II. i III. Uredbi (EZ) br. 1333/2008 Europskog parlamenta i Vijeća (SL L 83, 22.3.2012., str. 1.).

▼ **M1****II.2.C.3. Pakiranje (spremnici i sustavi zatvaranja)****II.2.C.3.1. Djelatna tvar**

1. Potrebno je osigurati informacije o spremniku i njegovu sustavu zatvaranja za djelatnu tvar, uključujući identitet pojedinog materijala za unutarnje pakiranje i njegove specifikacije. Količina obveznih informacija ovisi o fizikalnom stanju (tekućina, krutina) djelatne tvari.
2. Ako je dostavljena potvrda o prikladnosti za djelatnu tvar iz predloženog izvora u kojoj se navode spremnik i njegov sustav zatvaranja, detaljni podaci o njima za djelatnu tvar iz tog izvora mogu se zamijeniti upućivanjem na valjanu potvrdu o prikladnosti.
3. Ako je dostavljen glavni spis za djelatnu tvar iz predloženog izvora u kojem se navode spremnik i njegov sustav zatvaranja, detaljni podaci o njima za djelatnu tvar iz tog izvora mogu se zamijeniti upućivanjem na glavni spis za djelatnu tvar.

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

1. Potrebno je osigurati informacije o spremniku i njegovu sustavu zatvaranja i priboru za gotovi proizvod, uključujući identitet pojedinog materijala za unutarnje pakiranje i njegove specifikacije. Količina obveznih informacija ovisi o putu primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda i fizikalnom stanju (tekućina, krutina) doze.
2. Ako farmakopejska monografija ne postoji, predlaže se i opravdava specifikacija za materijal za pakiranje.
3. Navode se informacije o sastavu, proizvodnji i neškodljivosti materijala za pakiranje koji se prvi put upotrebljavaju u Uniji i koji su u dodiru s proizvodom.

**II.2.C.4. Tvari biološkog podrijetla**

1. Navode se informacije o izvoru, obradi, karakterizaciji i kontroli svih materijala biološkog podrijetla (ljudskih, životinjskih, biljnih ili od mikroorganizama) koji se upotrebljavaju u proizvodnji veterinarsko-medicinskih proizvoda, uključujući podatke o virusnoj neškodljivosti, u skladu s relevantnim smjernicama.
2. Potrebno je dostaviti dokumentaciju kojom se dokazuje da su materijali koji potječu od životinjskih vrsta koji mogu prenositi transmisivnu spongiformnu encefalopatiju (TSE) u skladu s Uputama za smjernice o umanjenju rizika prijenosa uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova i veterinarsko-medicinskih proizvoda, kao i s odgovarajućom monografijom Europske farmakopeje. Da bi se dokazala sukladnost, mogu se koristiti potvrde o prikladnosti koje izdaje Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb, uz upućivanje na odgovarajuću monografiju Europske farmakopeje.

**II.2.D. Kontrolna ispitivanja koja se provode na izoliranim međuproizvodima tijekom proizvodnog procesa**

1. Za potrebe ovog odjeljka „izolirani međuproizvod” znači djelomično prerađeni materijal koji se može pohraniti na određeno vrijeme i koji je potrebno dodatno prerađiti prije nego što postane gotov proizvod.

**▼ M1**

2. Određuje se specifikacija za svaki međuproizvod te se opisuju i validiraju analitičke metode, ako je to primjenjivo.
3. Navode se informacije o primarnoj ambalaži međuproizvoda ako se ona razlikuje od pakiranja gotovog proizvoda.
4. Rok valjanosti i uvjeti pohrane međuproizvoda određuju se na temelju podataka dobivenih ispitivanjima stabilnosti.

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

1. Za kontrolu gotovog proizvoda, serija gotovog proizvoda sadržava sve jedinice farmaceutskog oblika koje su sastavljene od iste inicijalne količine materijala i podvrgnute istim serijama proizvodnih i/ili sterilizacijskih operacija. U slučaju neprekinute proizvodnje veličina serije može se izraziti kao razdoblje ili količina proizvoda i može se izraziti u obliku raspona.
2. Navode se ispitivanja koja se provode na gotovom proizvodu. Potrebno je obrazložiti predložene specifikacije. Navodi se i obrazlaže učestalost ispitivanja koja se ne provode rutinski. Navode se i načela za prihvaćanje puštanja u promet.
3. Dokumentacija uključuje podatke koji se odnose na kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda pri puštanju u promet i njihovu validaciju. Oni se podnose u skladu sa sljedećim zahtjevima.
4. Kako bi se opravdala primjena postupaka ispitivanja i načela za prihvaćanje koji su drukčiji od onih navedenih u relevantnim monografijama i općim poglavljima Europske farmakopeje ili, u njihovu nedostatku, u farmakopeji neke od država članica, ti postupci i načela moraju se opravdati tako da se dostavi dokaz da bi gotovi proizvod, da se ispituje u skladu s tim monografijama, ispunjavao zahtjeve u pogledu kakvoće propisane u toj farmakopeji za taj farmaceutski oblik.

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

1. Određena ispitivanja općih svojstava proizvoda uvijek se uključuju u ispitivanja gotovog proizvoda. Ta se ispitivanja, kad god je to primjenjivo, odnose na kontrolu prosječne mase/volumena i maksimalnih odstupanja, na mehanička ili fizikalna ispitivanja, vanjski izgled, fizikalna svojstva kao što su pH ili veličina čestica. Za svako od tih svojstava podnositelj zahtjeva navodi standarde i načela za prihvaćanje.
2. Uvjeti ispitivanja, ako je to primjereno, korištena oprema/aparat, kao i standardi, trebaju biti dovoljno detaljno opisani kad god nisu navedeni u Europskoj farmakopeji ili farmakopeji neke od država članica; isto se primjenjuje u slučajevima u kojima postupci propisani takvim farmakopejama nisu primjenjivi.

**II.2.E.2. Identifikacija i analiza djelatnih tvari**

1. Identifikacija i analiza djelatnih tvari provodi se ili na reprezentativnom uzorku iz proizvodne serije ili na određenom broju doznih jedinica koje se analiziraju pojedinačno.

▼ **M1**

2. Ako za to postoji primjereno opravdanje, najviše prihvatljivo odstupanje u sadržaju djelatne tvari u gotovom proizvodu ne premašuje  $\pm 5\%$  u vrijeme proizvodnje.
3. U određenim slučajevima posebno složenih mješavina, ako analiza djelatnih tvari koje su vrlo brojne ili zastupljene u vrlo niskim količinama zahtijeva temeljitu istragu koju je teško provesti u odnosu na svaku proizvodnu seriju, analiza jedne ili više djelatnih tvari u gotovom proizvodu može se izostaviti, pod izričitim uvjetom da se takve analize obavljaju u prijelaznim fazama proizvodnog procesa. Ta pojednostavnjena tehnika ne može se proširiti na karakterizaciju dotičnih tvari. Dopunjuje je postupak kvantitativne evaluacije, koji nadležnom tijelu omogućuje da provjeri usklađenost proizvoda s njegovom specifikacijom nakon njegova stavljanja u promet.
4. Biološka analiza *in vivo* ili *in vitro* obvezna je kada fizikalno-kemijske metode ne mogu osigurati primjerenu informaciju o kakvoći proizvoda. Takva analiza, kad god je to moguće, uključuje referentne materijale i statističke analize koji omogućuju izračun granica pouzdanosti. Ako se ta ispitivanja ne mogu provesti na gotovom proizvodu, mogu se provesti u prijelaznoj fazi, što je kasnije moguće u proizvodnom procesu.
5. Navode se najviše prihvatljive razine pojedinačnih i ukupnih degradacijskih produkata neposredno nakon proizvodnje. Navodi se razlog uključivanja degradacijskih produkata u specifikacije ili njihova isključivanja iz specifikacija.

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

Identifikacijsko ispitivanje te ispitivanje gornjih i donjih graničnih vrijednosti obvezno je za svaki pojedinačni antimikrobni konzervans i za svaku pomoćnu tvar koja može utjecati na bioraspodivnost djelatne tvari, osim ako se bioraspodivnost jamči drugim primjerenim ispitivanjima. Identifikacijsko ispitivanje i ispitivanje gornjih graničnih vrijednosti obvezno je za sve antioksidanse i za sve pomoćne tvari s mogućim štetnim djelovanjem na fiziološke funkcije, dok je za antioksidanse uključeno i ispitivanje donjih graničnih vrijednosti u vrijeme puštanja u promet.

**II.2.E.4. Mikrobiološke kontrole**

Podaci o mikrobiološkim ispitivanjima, poput sterilnosti i bakterijskih endotoksina, uključuju se u analitičke podatke kad god takva ispitivanja moraju biti rutinski poduzeta kako bi se provjerila kakvoća proizvoda.

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

Kako bi se osigurala dosljedna kakvoća svih serija proizvoda i dokazala usklađenost sa specifikacijama, navode se podaci o seriji s rezultatima svih ispitivanja provedenih na [3] serije koje su proizvedene na predloženom mjestu/mjestima proizvodnje u skladu s opisanim proizvodnim procesom.

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

Kontroliraju se sva ostala ispitivanja koja se smatraju potrebnima za potvrdu kakvoće medicinskog proizvoda.

**▼ M1****II.2.F. Ispitivanje stabilnosti****II.2.F.1. Djelatna tvar/djelatne tvari**

1. Potrebno je utvrditi razdoblje za ponovno ispitivanje i uvjete pohrane za djelatnu tvar osim kada proizvođač gotovog proizvoda u potpunosti ponovno ispituje djelatnu tvar neposredno prije njezine uporabe u proizvodnji gotovog proizvoda.
2. Podaci o stabilnosti dostavljaju se kako bi se dokazalo na koji se način kakvoća djelatne tvari mijenja s vremenom pod utjecajem raznih okolišnih čimbenika i u potporu utvrđenih razdoblja za ponovno ispitivanje i uvjeta pohrane, ako je to primjenjivo. Potrebno je predočiti i vrstu provedenih ispitivanja stabilnosti, korištene protokole, analitičke postupke i njihovu validaciju zajedno s detaljnim rezultatima.
3. Ako je dostupna potvrda o prikladnosti za djelatnu tvar iz predloženog izvora u kojoj se navodi razdoblje za ponovno ispitivanje i uvjeti pohrane, podaci o stabilnosti za djelatnu tvar iz tog izvora mogu se zamijeniti upućivanjem na valjanu potvrdu o prikladnosti.
4. Ako je dostavljen glavni spis za djelatnu tvar iz predloženog izvora u kojem se navode podaci o stabilnosti, detaljni podaci o stabilnosti djelatne tvari iz tog izvora mogu se zamijeniti upućivanjem na glavni spis za djelatnu tvar.

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

1. Potrebno je opisati istraživanja kojima se određuje rok valjanosti, preporučeni uvjeti pohrane i specifikacije na kraju roka valjanosti koje predlaže podnositelj zahtjeva.
2. Potrebno je predočiti i vrstu provedenih ispitivanja stabilnosti, korištene protokole, analitičke postupke i njihovu validaciju zajedno s detaljnim rezultatima.
3. Ako gotov proizvod zahtijeva otapanje u tekućini ili razrjeđivanje prije primjene, potrebno je navesti pojedinosti u pogledu predloženog roka valjanosti i specifikaciju za otopljeni/razrijeđeni proizvod, uz relevantne podatke o stabilnosti.
4. U slučaju spremnika s višestrukim dozama prema potrebi se dostavljaju podaci o stabilnosti kako bi se opravdao rok valjanosti proizvoda nakon otvaranja te se definiraju specifikacije za tijek uporabe.
5. Ako postoji mogućnost da uz gotovi proizvod nastanu degradacijski produkti, podnositelj zahtjeva podnosi izjavu o tim produktima i navodi upotrijebljeni identifikacijski postupak i postupke ispitivanja.
6. Ako podaci o stabilnosti pokažu da analiza djelatne tvari pada pri pohrani, opis kontrolnih ispitivanja gotovog proizvoda uključuje, ako je to primjereno, kemijsku i, ako je to nužno, toksikološko-farmakološku pretragu promjena kojima je ta tvar podvrgnuta te eventualno karakterizaciju i/ili analizu degradacijskih produkata.



**▼ M1**

7. Navodi se i obrazlaže najviše prihvatljiva razina pojedinačnih i ukupnih degradacijskih produkata na kraju roka valjanosti.
8. Na temelju rezultata ispitivanja stabilnosti navode se i obrazlažu ispitivanja koja se provode na gotovom proizvodu tijekom roka valjanosti i njihova načela za prihvaćanje.
9. Zaključci sadržavaju rezultate analiza koji opravdavaju predloženi rok valjanosti i, prema potrebi, rok valjanosti nakon otvaranja pod preporučenim uvjetima pohrane.
10. Osim toga, za veterinarsko-medicinske proizvode koji su namijenjeni za umješavanje u hranu za životinje navode se informacije o stabilnosti i predloženom roku valjanosti nakon umješavanja u hranu za životinje. Potrebno je predati i specifikaciju za ljekovitu hranu za životinje proizvedenu uporabom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda u skladu s preporučenim uputama za uporabu.

**II.2G. Ostale informacije**

Informacije koje se odnose na kakvoću veterinarsko-medicinskog proizvoda, a koje nisu obuhvaćene ovim dijelom mogu se uključiti u dokumentaciju pod ovom točkom.

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

1. Svako izvješće o ispitivanju uključuje:
  - (a) presliku plana ispitivanja (protokola);
  - (b) izjavu o primjeni dobre laboratorijske prakse, ako je primjenjivo;
  - (c) opis korištenih metoda, aparata i materijala;
  - (d) opis i obrazloženje sustava ispitivanja;
  - (e) opis dobivenih rezultata koji je dovoljno detaljan da je moguća kritička procjena rezultata neovisno o tumačenju autora;
  - (f) statističku analizu rezultata, ako je primjereno;
  - (g) analizu rezultata s napomenom o razinama doza sa zamijećenim učincima i bez zamijećenih učinaka te o eventualnim neuobičajenim rezultatima;
  - (h) naziv laboratorija;
  - (i) ime voditelja studije;
  - (j) potpis i datum;
  - (k) mjesto i vrijeme provođenja studije;
  - (l) legendu kratica i šifri, neovisno o tome jesu li međunarodno prihvaćene;
  - (m) opis matematičkih i statističkih postupaka.

▼ **M1**

2. Objavljene studije prihvaćaju se ako sadržavaju dovoljno podataka i pojedinosti za neovisnu procjenu. Eksperimentalne tehnike opisuju se toliko detaljno da se mogu reproducirati, a ispitivač mora utvrditi njihovu valjanost. Sažeci studija za koje nisu dostupna detaljna izvješća ne prihvaćaju se kao valjana dokumentacija. Ako je tvar prethodno procijenjena kako bi se utvrdila najveća dopuštena količina rezidua („NDK”), za određene zahtjeve neškodljivosti može se uputiti na europska javna izvješća o procjeni NDK-a. Ako se upućuje na europsko javno izvješće o procjeni NDK-a, nije potrebno dostaviti studije koje su već procijenjene u okviru procjene NDK-a; dostavljaju se samo nove studije koje nisu bile dostupne pri procjeni NDK-a. Ako put izlaganja (na primjer, korisnika) nije jednak putu koji se upotrebljava u skladu s Uredbom Komisije (EU) 2018/782 <sup>(5)</sup>, možda će biti potrebne nove studije.

**II.3.A. Ispitivanja neškodljivosti**

1. Dokumentacija o neškodljivosti mora biti prikladna za procjenu:
- (a) potencijalne toksičnosti veterinarsko-medicinskog proizvoda i bilo kojih opasnih ili nepoželjnih učinaka koji se mogu pojaviti pod predloženim uvjetima uporabe na ciljnoj vrsti;
  - (b) potencijalnih rizika koji mogu potjecati od izlaganja ljudi veterinarsko-medicinskom proizvodu, primjerice tijekom njegova davanja životinji;
  - (c) potencijalnih rizika za okoliš koji proizlaze iz uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda.
2. U nekim slučajevima može biti neophodno ispitati metabolite izvornog spoja ako oni predstavljaju problematične rezidue.
3. Pomoćna tvar koja se prvi put upotrebljava u veterinarsko-medicinskom proizvodu ili koja se upotrebljava novim putem primjene tretira se jednako kao djelatna tvar.

**II.3.A.1. Precizna identifikacija proizvoda i njegovih djelatnih tvari**

- (a) međunarodni nezaštićeni naziv (INN);
- (b) naziv u skladu s Međunarodnom unijom za čistu i primijenjenu kemiju (IUPAC);
- (c) registarski broj koji dodjeljuje Chemical Abstract Service (CAS);
- (d) terapijska, farmakološka i kemijska klasifikacija;
- (e) sinonimi i kratice;
- (f) strukturna formula;

<sup>(5)</sup> Uredba Komisije (EU) 2018/782 od 29. svibnja 2018. o utvrđivanju metodoloških načela za procjenu rizika i preporuke za upravljanje rizikom iz Uredbe (EZ) br. 470/2009 (SL L 132, 30.5.2018., str. 5.).

▼ **M1**

- (g) molekularna formula;
- (h) molekularna težina;
- (i) stupanj čistoće;
- (j) kvalitativni i kvantitativni sastav nečistoća;
- (k) opis fizikalnih svojstava:
  - i. talište;
  - ii. vrelište;
  - iii. pritisak pare;
  - iv. topljivost u vodi i organskim otapalima izražena u g/l, s naznakom temperature;
  - v. gustoća;
  - vi. odbijanje svjetlosti, optička rotacija itd.;
- (l) formulacija proizvoda.

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

1. Farmakološka ispitivanja od ključne su važnosti za razjašnjavanje mehanizama na temelju kojih veterinarsko-medicinski proizvod postiže svoj ljekoviti učinak i stoga se uključuju farmakološka ispitivanja provedena na eksperimentalnim i ciljnim životinjskim vrstama. Ako je primjenjivo, navode se upućivanja na studije dostavljene u dijelu 4. dokumentacije.
2. Ako veterinarsko-medicinski proizvod ima farmakološko djelovanje bez toksičnog odgovora ili pri dozama koje su manje od onih kod kojih se pojavljuje toksičnost, to se farmakološko djelovanje uzima u obzir tijekom ocjene neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda za korisnika.
3. Prije sigurnosne dokumentacije trebaju biti dostavljeni detalji farmakoloških istraživanja koja su provedena na laboratorijskim životinjama, uz sve relevantne informacije koje su zapažene tijekom kliničkih ispitivanja u ciljnoj životinji.

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

Potrebno je dostaviti informacije o mehanizmu djelovanja djelatnih tvari, zajedno s informacijama o primarnom i sekundarnom farmakodinamičkom učinku kako bi se bolje razumjeli štetni učinci u životinjskim ispitivanjima. Detaljno izvještavanje o farmakodinamičkim svojstvima povezanima s terapijskim učinkom navodi se u dijelu 4.A dokumentacije.

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

Prilažu se podaci o sudbini djelatne tvari i njezinih metabolita u laboratorijskim životinjama, a oni trebaju obuhvaćati apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanja (ADME). Podaci se odnose na otkrivene vrijednosti za dozu/učinak u farmakološkim i toksikološkim ispitivanjima, kako bi se odredila primjerena izloženost.

**▼ M1****II.3.A.3. Toksikologija**

1. Dokumentacija o toksikologiji slijedi smjernice koje je Agencija objavila o općem pristupu ispitivanju i smjernice za pojedinačna ispitivanja. Općenito, ispitivanja toksičnosti obavljaju se na djelatnim tvarima, a ne na formuliranom proizvodu, osim ako je posebno uvjetovan drukčiji postupak.

2. Ispitivanja na životinjama provode se na laboratorijskim životinjama utvrđena soja za koji su (po mogućnosti) dostupni povijesni podaci.

3. Toksičnost jednokratne doze

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze mogu se koristiti za predviđanje:

(a) mogućih učinaka akutnog predoziranja u ciljnoj vrsti;

(b) mogućih učinaka slučajne primjene na ljudima;

(c) doza koje se mogu uspješno primjenjivati u ispitivanjima ponovljenih doza.

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze trebaju otkriti akutne toksične učinke tvari i razdoblje za njihovu pojavu i povlačenje.

Ispitivanja koja se trebaju provesti odabiru se u svrhu osiguravanja informacija o sigurnosti korisnika, na primjer, ako se predviđa značajno izlaganje udisanjem ili kožnim doticajem korisnika veterinarsko-medicinskog proizvoda, potrebno je proučiti te puteve izlaganja.

4. Toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza imaju za cilj otkriti fiziološke i/ili patološke promjene do kojih dolazi nakon ponovljene primjene djelatne tvari ili kombinacije djelatnih tvari koje su predmet ispitivanja te utvrditi povezanost između tih promjena i doziranja.

Ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza u pravilu je dovoljno provesti na jednoj vrsti pokusne životinje. Umjesto tog ispitivanja može se provesti ispitivanje koje se provodi na ciljnoj životinji. Učestalost i put primjene te trajanje ispitivanja odabiru se uzimajući u obzir predložene uvjete za kliničku uporabu i/ili izlaganje korisnika. Podnositelj zahtjeva navodi svoje razloge za širinu i trajanje ispitivanja i odabrane doze.

5. Tolerancija kod ciljnih vrsta

Podnosi se sažetak bilo kakvih znakova netolerancije pripravka koji su zapaženi tijekom ispitivanja, obično s konačnom formulacijom, u ciljnoj životinjskoj vrsti u skladu sa zahtjevima dijela II.4.A4 (tolerancija kod ciljnih životinjskih vrsta). Potrebno je navesti ispitivanja, doze kod kojih se javila netolerancija te vrste i pasmine životinja na koje se to odnosi. Potrebno je dostaviti i detaljne podatke o neočekivanim fiziološkim promjenama. U dio 4. dokumentacije uključuju se potpuna izvješća o tim ispitivanjima.

**▼ M1**

## 6. Reproductivna toksičnost, uključujući razvojnu toksičnost

## Ispitivanje učinaka na reprodukciju

Za proizvode namijenjene uporabi na rasplodnim životinjama dostavljaju se ispitivanja neškodljivosti za razmnožavanje u skladu sa smjericama VICH-a GL43. Ispitivanja reproductivne toksičnosti na laboratorijskim životinjama ne očekuju se za procjenu učinaka na korisnika.

## 7. Ispitivanje razvojne toksičnosti

Pri procjeni učinaka kod ciljne životinjske vrste nisu potrebne studije razvojne toksičnosti za proizvode koji su namijenjeni samo uporabi na nerasplođnim životinjama. Za ostale proizvode potrebno je provesti ispitivanje razvojne toksičnosti na najmanje jednoj vrsti, koja može biti ciljna vrsta. Ako se studija provodi na ciljnoj vrsti, ovdje se dostavlja sažetak, a potpuno izvješće o ispitivanju uključuje se u dio 4. dokumentacije.

Za procjenu sigurnosti korisnika provodi se standardno ispitivanje razvojne toksičnosti u skladu sa standardnim ispitivanjima na temelju utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH-a GL32 i ispitivanja OECD-a) u svim situacijama u kojima se može očekivati znatna izloženost korisnika.

## 8. Genotoksičnost

Provode se ispitivanja genotoksičnog potencijala kako bi se otkrile promjene koje tvar može uzrokovati u genskom materijalu stanica. Ispituju se genotoksična svojstva svake tvari koja se prvi put koristi u veterinarsko-medicinskom proizvodu.

Na djelatnim tvarima provodi se standardni niz ispitivanja genotoksičnosti u skladu sa standardnim ispitivanjima na temelju utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH-a GL23 i ispitivanja OECD-a).

## 9. Karcinogenost

Odluka o tome je li obvezno ispitivanje karcinogenosti ovisi o rezultatima ispitivanja genotoksičnosti, odnosa strukture-aktivnosti i rezultata ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza koji bi mogli pokazati potencijal za hiperplastične/neoplastične promjene.

Potrebno je razmotriti sve poznate mehanizme toksičnosti kod pojedinih vrsta i sve razlike u metabolizmu između vrsta korištenih u ispitivanju, ciljnih životinjskih vrsta i čovjeka.

Ispitivanje karcinogenosti provodi se u skladu sa standardnim ispitivanjima na temelju utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH-a GL28 i ispitivanja OECD-a).

▼ **M1**

## 10. Izuzeća

Ako je veterinarsko-medicinski proizvod namijenjen lokalnoj primjeni, kod ciljne životinjske vrste istražuje se sistemska apsorpcija. Ako se dokaže da je sistemska apsorpcija zanemariva, moguće je izostaviti ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, ispitivanja reproduktivne toksičnosti i razvojne toksičnosti te ispitivanja karcinogenosti, osim:

- (a) ako se u predviđenim uvjetima uporabe očekuje da životinja veterinarsko-medicinski proizvod prima oralno; ili
- (b) ako se u predviđenim uvjetima uporabe očekuje oralna izloženost korisnika veterinarsko-medicinskom proizvodu.

II.3.A.4. **Ostali zahtjevi**II.3.A.4.1. **Posebna ispitivanja**

Za posebne skupine tvari ili ako učinci koji su zamijećeni tijekom ispitivanja ponovljenih doza u životinja uključuju promjene koje su indikativne za, na primjer, imunotoksičnost, neurotoksičnost ili endokrinu disfunkciju, moraju se provesti daljnja ispitivanja, na primjer ispitivanja senzibilizacije ili ispitivanja odgođene neurotoksičnosti. Ovisno o prirodi proizvoda, može biti nužno provesti dodatna ispitivanja kako bi se ocijenio osnovni mehanizam toksičnog učinka ili potencijal iritacije.

Za proizvode kod kojih može doći do izloženosti kože i očiju potrebno je dostaviti ispitivanja nadraživanja i preosjetljivosti. Ta se ispitivanja provode s konačnom formulacijom.

Pri osmišljavanju takvih ispitivanja i ocjene njihovih rezultata u obzir se uzimaju stupanj najnovijih znanstvenih spoznaja i utvrđene smjernice.

II.3.A.4.2. **Opažanja kod ljudi**

Potrebno je navesti informacije koje pokazuju koriste li se farmakološki djelatne tvari veterinarsko-medicinskog proizvoda kao lijekovi za humanu primjenu. Ako je to slučaj, potrebno je prikupiti sve učinke koji su do tada opaženi kod ljudi (uključujući nuspojave) i njihove uzroke, u mjeri u kojoj bi mogli biti važni za procjenu neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda, uključujući prema potrebi rezultate objavljenih ispitivanja; ako se sastojci veterinarsko-medicinskog proizvoda sami ne koriste ili se više ne koriste kao lijekovi za humanu primjenu, za to je potrebno navesti obrazloženje ako je javno dostupno.

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

Zahtjevi za podatke opisani u ovoj točki povezani su s antibakterijskim tvarima i možda nisu u potpunosti primjenjivi na druge vrste antimikrobnih tvari (odnosno antiviralna sredstva, antimikotike i antiprotozoike), iako se u načelu zahtjevi mogu ispuniti, ako je primjenjivo.

Podaci o potencijalnoj pojavi rezistentnih bakterija ili rezistentnih mutacija koje bi mogle utjecati na zdravlje ljudi i koje su povezane s uporabom veterinarsko-medicinskih proizvoda potrebni su za te proizvode. U tom je pogledu posebno važan mehanizam razvoja i selekcije takve rezistencije. Prema potrebi, podnositelj zahtjeva predlaže mjere za ograničavanje razvoja rezistencije zbog predviđene uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda.

▼ **M1**

Podaci o rezistenciji relevantnoj za kliničku uporabu proizvoda na ciljnim životinjama rješavaju se u skladu s dijelom II.4.A.2. Prema potrebi se navodi upućivanje na podatke iz dijela II.4.A.2.

1. Za životinje koje se koriste za proizvodnju hrane procjena rizika odnosi se na:
  - (a) identifikaciju rezistentnih bakterija ili rezistentnih mutacija koje bi se mogle povezati s ljudskim bolestima (zoonotske i/ili komenzalne bakterije) i koje se primjenjuju uporabom antimikrobnog veterinarsko-medicinskog proizvoda na ciljnim životinjama (identifikacija opasnosti);
  - (b) vjerojatnost širenja identificiranih opasnosti s ciljne životinjske vrste kao posljedica uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda u pitanju;
  - (c) vjerojatnost naknadnog izlaganja ljudi identificiranim opasnostima putem hrane ili izravnim dodiranjem i posljedice toga (štetni učinci) na ljudsko zdravlje. Smjernice su dostupne u sklopu smjernica VICH-a GL27 i smjernica EU-a.
2. Za kućne ljubimce razmatranje rizika za ljudsko ili javno zdravlje odnosi se na:
  - (a) identifikaciju rezistentnih bakterija ili rezistentnih mutacija koje bi se mogle povezati s ljudskim bolestima i koje se primjenjuju uporabom antimikrobnog veterinarsko-medicinskog proizvoda na ciljnim životinjama;
  - (b) procjenu izloženosti zoonotskim i komenzalnim bakterijama kod ciljne životinjske vrste na temelju uvjeta uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda u pitanju;
  - (c) razmatranje naknadnog izlaganja ljudi antimikrobnoj rezistenciji i posljedice toga na ljudsko zdravlje.
3. Potrebno je razmotriti rezistenciju u okolini.

#### II.3.A.5. **Sigurnost korisnika**

Ovaj odjeljak uključuje procjenu učinaka koji su ustanovljeni u dijelovima od II.3.A do II.3.A.4., koji te učinke povezuju s vrstom i trajanjem izlaganja ljudi proizvodu, radi formuliranja primjerenih upozorenja za korisnike i ostalih mjera upravljanja rizikom.

Sigurnost korisnika rješava se u skladu sa smjericama Odbora za veterinarsko-medicinske proizvode (CVMP).

#### II.3.A.6. **Procjena rizika za okoliš**

1. Procjena rizika za okoliš provodi se radi procjene mogućih štetnih učinaka koje uporaba veterinarsko-medicinskog proizvoda može uzrokovati za okoliš te radi utvrđivanja rizika od takvih učinaka. U procjeni se navode i sve mjere opreza koje mogu biti potrebne za smanjenje tog rizika.
2. Ta procjena sastoji se od dvije faze. Prva faza procjene obavlja se uvijek. Pojednosti o procjeni pružaju se u skladu sa smjericama koje objavljuje Agencija. U njoj se navodi potencijalno izlaganje okoliša proizvodu i razina rizika povezanog sa svakim takvim izlaganjem uzimajući u obzir posebno sljedeće stavke:

▼ **M1**

- (a) ciljne životinjske vrste i predloženi način uporabe;
  - (b) način primjene proizvoda, a posebno opseg u kojem bi proizvod mogao izravno ući u ekosustave;
  - (c) moguće izlučivanje proizvoda, njegovih djelatnih tvari ili relevantnih metabolita u okoliš putem liječenih životinja; postojanost u tim izlučevinama;
  - (d) zbrinjavanje neupotrijebljenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili drugog otpada.
3. U drugoj se fazi provode daljnja specifična istraživanja o zadržavanju proizvoda i njegovim učincima na pojedine ekosustave u skladu sa smjernicama koje objavljuje Agencija. U obzir se uzima opseg izlaganja okoliša proizvodu te dostupne informacije o fizikalnim/kemijskim, farmakološkim i/ili toksikološkim svojstvima dotičnih tvari, uključujući metabolite u slučaju utvrđenog rizika, koje su prikupljene tijekom ostalih ispitivanja provedenih u skladu s ovom Uredbom.
4. Za proizvode namijenjene vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane, postojane, bioakumulativne i otrovne ili vrlo postojane i vrlo bioakumulativne tvari klasificiraju se u skladu s kriterijima iz Priloga XIII. Uredbi (EZ) br. 1907/2006 Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(6)</sup> (Uredba REACH) i procjenjuju se u skladu sa smjernicama za procjenu postojanih, bioakumulativnih i otrovnih te vrlo postojanih i vrlo bioakumulativnih tvari u veterinarsko-medicinskim proizvodima koje objavljuje Agencija.

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

1. Za potrebe ove točke primjenjuju se definicije iz Uredbe (EZ) br. 470/2009.
2. Svrha proučavanja deplecije rezidua iz jestivog tkiva ili jaja, mlijeka i meda (voska, ako je prikladno) dobivenih iz liječenih životinja jest odrediti pod kojim uvjetima i u kojem opsegu rezidue mogu opstati u prehrambenim proizvodima proizvedenima od tih životinja. Nadalje, na temelju ispitivanja mora biti moguće odrediti razdoblje karencije.
3. U slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda namijenjenih uporabi na životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, u dokumentaciji o reziduama navodi se:
- (a) do koje mjere i koliko dugo rezidue veterinarsko-medicinskog proizvoda ili njegovi metaboliti opstaju u jestivim tkivima liječene životinje ili u mlijeku, jajima i/ili medu (vosku, ako je prikladno) dobivenima od takvih životinja;
  - (b) da je moguće utvrditi realna razdoblja karencije kojih se moguće pridržavati u praktičnim uvjetima uzgoja radi sprečavanja bilo kakvih rizika za zdravlje potrošača prehrambenih proizvoda dobivenih od liječenih životinja;

<sup>(6)</sup> Uredba (EZ) br. 1907/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 18. prosinca 2006. o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničavanju kemikalija (REACH) i osnivanju Europske agencije za kemikalije te o izmjeni Direktive 1999/45/EZ i stavljanju izvan snage Uredbe Vijeća (EEZ) br. 793/93 i Uredbe Komisije (EZ) br. 1488/94 kao i Direktive Vijeća 76/769/EEZ i direktiva Komisije 91/155/EEZ, 93/67/EEZ, 93/105/EEZ i 2000/21/EZ (SL L 396, 30.12.2006., str. 1.).



▼ **M1**

- (c) da su analitičke metode korištene u ispitivanju o depleciji rezidua primjereno validirane kako bi se moglo jamčiti da su podneseni podaci o reziduama prikladni za utvrđivanje razdoblja karencije.

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

Mora se provesti identifikacija veterinarsko-medicinskog proizvoda odnosno veterinarsko-medicinskih proizvoda korištenih u ispitivanju, uključujući:

- (a) sastav;
- (b) rezultate fizikalnih i kemijskih ispitivanja (potencija i čistoća) za odgovarajuću seriju ili serije;
- (c) identifikaciju serije.

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

1. Svrha tih ispitivanja, kojima se mjeri stopa deplecije rezidua u ciljnu životinju nakon zadnje primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda, jest omogućiti određivanje razdoblja karencije koja su potrebna kako bi se osiguralo da u prehrambenim proizvodima koji se dobivaju od liječenih životinja nema rezidua koje se mogu predstavljati opasnost za potrošače.
2. Izvještava se o trenutačnom statusu najveće dopuštene količine rezidua za sastavnice veterinarsko-medicinskog proizvoda u relevantnoj ciljnoj vrsti.
3. Razine prisutnih rezidua utvrđuju se za dovoljan broj intervala nakon što su ispitivane životinje primile konačnu dozu veterinarsko-medicinskog proizvoda. Ispitivanja na sisavcima i pticama provode se u skladu sa smjernicama VICH-a GL48 i ostalim relevantnim smjernicama. Ispitivanja meda na rezidue provode se u skladu sa smjernicama VICH-a GL56, a studije o depleciji rezidua u akvatičnim vrstama u skladu sa smjernicama VICH-a GL57.
4. Razlog za predloženo razdoblje karencije obrazlaže se na temelju evaluacije.

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

Studija (studije) o depleciji rezidua, analitičke metode korištene u ispitivanjima o depleciji rezidua i postupak njihove validacije moraju biti u skladu sa smjernicama VICH-a GL49.

Analitička metoda mora uzimati u obzir znanstvena i tehnička saznanja dostupna u vrijeme podnošenja zahtjeva.

**II.4. Dio 4.: Dokumentacija o djelotvornosti (preklinička ispitivanja i klinička ispitivanja)****II.4.A. Pretklinička ispitivanja**

Cilj je pretkliničkih ispitivanja istražiti neškodljivost i djelotvornost proizvoda za ciljnu životinju te su ona nužna kako bi se ustanovili farmakološko djelovanje, farmakokinetička svojstva, doza i učestalost doziranja, rezistencija (ako je primjenjivo) i tolerancija ciljne životinje na proizvod.

**▼ M1****II.4.A.1. Farmakologija****II.4.A.1.1. Farmakodinamika**

1. Potrebno je opisati farmakodinamičke učinke djelatnih tvari sadržanih u veterinarsko-medicinskom proizvodu.
2. Potrebno je primjereno opisati način djelovanja i farmakološke učinke na kojima se u praksi temelji ustaljena preporučena primjena, uključujući sekundarne učinke (ako postoje). Općenito je potrebno proučiti učinke na glavne tjelesne funkcije. Rezultati se izražavaju kvantitativno (primjerice, uporabom krivulja učinka ovisno o dozi i/ili krivulja učinka tijekom vremena) te, kad god je to moguće, u usporedbi s tvari čije je djelovanje dobro poznato (ako se tvrdi da je tvar djelotvornija od tvari čije je djelovanje dobro poznato, razlika se mora dokazati i biti statistički značajna).
3. Istražuje se svaki učinak drugih svojstava proizvoda (npr. put primjene ili formulacija) na farmakološko djelovanje djelatne tvari.
4. Eksperimentalne tehnike, osim ako je riječ o standardnim postupcima, moraju biti opisane dovoljno detaljno da bi se mogle ponoviti i da bi se mogla dokazati njihova valjanost. Rezultati pokusa navode se jasno i predstavljaju se rezultati svih statističkih usporedbi.
5. Mora se istražiti i svaka kvantitativna promjena učinaka koja je rezultat ponovljene primjene tvari, osim ako su navedeni dobri protuargumenti.

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

1. U kontekstu procjene neškodljivosti i djelotvornosti veterinarsko-medicinskog proizvoda za ciljnu životinjsku vrstu nužno je navesti osnovne farmakokinetičke podatke o djelatnoj tvari, posebno ako je riječ o novoj tvari ili formulaciji.
2. Ciljevi farmakokinetičkih ispitivanja kod ciljnih životinjskih vrsta mogu se podijeliti u četiri glavna područja:
  - (a) opis osnovnih farmakokinetičkih svojstava (odnosno apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja) djelatne tvari u formulaciji;
  - (b) uporaba tih osnovnih farmakokinetičkih svojstava za istraživanje odnosa između režima doziranja, koncentracije u plazmi i tkivu tijekom vremena te farmakoloških, terapijskih i toksičnih učinaka;
  - (c) ako je primjenjivo, usporedba farmakokinetičkih parametara između različitih ciljnih vrsta i istraživanje mogućih razlika između vrsta koje utječu na neškodljivost za ciljnu životinjsku vrstu i djelotvornost veterinarsko-medicinskog proizvoda;
  - (d) ako je primjenjivo, usporedba bioraspoloživosti kako bi se potaknuo prijenos informacija o neškodljivosti i djelotvornosti među različitim proizvodima, farmaceutskim oblicima, jačinama ili putevima primjene ili usporedba učinka promjena u proizvodnji ili sastavu.

▼ **M1**

3. Farmakokinetička ispitivanja u ciljnim životinjskim vrstama u pravilu su potrebna kao dopuna farmakodinamičkim ispitivanjima radi lakšeg uspostavljanja sigurnih i učinkovitih režima doziranja (put i mjesto primjene, doza, učestalost doziranja, broj davanja proizvoda itd.). Dodatna farmakokinetička ispitivanja mogu biti potrebna radi uspostavljanja režima doziranja ovisno o određenim razlikama među populacijama.
4. Ako su u skladu s dijelom 3. dokumentacije podnesena farmakokinetička ispitivanja, mogu se navesti upućivanja na njih. Za fiksne kombinacije vidjeti odjeljak IV.

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

1. Za relevantne veterinarsko-medicinske proizvode (na primjer, antimikrobna sredstva, antiparazitici) navode se informacije o trenutnoj rezistenciji (ako je primjenjivo) i o potencijalnoj pojavi klinički značajne rezistencije za navedene indikacije kod ciljnih životinjske vrste. Ako je moguće, predstavljaju se informacije o mehanizmima rezistencije, molekularnoj genetskoj osnovi rezistencije i stopi prijenosa rezistentnih mutacija. Ako je relevantno, predstavljaju se informacije o korezistenciji i unakrsnoj rezistenciji. Podnositelj zahtjeva predlaže mjere za ograničavanje razvoja klinički značajne rezistencije kod organizama uslijed predviđene uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda.
2. Rezistencija relevantna za rizik kod ljudi rješava se u skladu s dijelom II.3.A.4. točkom 3. Prema potrebi navodi se upućivanje na podatke iz dijela II.3.A.4. točke 3.

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

Potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke za opravdanje predložene doze, učestalosti doziranja, trajanja liječenja i učestalosti ponovnog liječenja.

Za ispitivanja provedena u terenskim uvjetima relevantne informacije dostavljaju se kako je navedeno u dijelu II.4.B., osim u opravdanim slučajevima.

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

Kod ciljnih životinjskih vrsta mora se istražiti lokalna i sistemska tolerancija veterinarsko-medicinskog proizvoda. Svrha je ispitivanja neškodljivosti za ciljne životinje opisati znakove netolerancije i postaviti odgovarajuću granicu neškodljivosti korištenjem preporučenih puteva primjene. To se može postići povećanjem doze i/ili trajanja liječenja. Izvješća o ispitivanjima moraju sadržavati pojedinosti o svim očekivanim farmakološkim učincima i svim nuspojavama. Ispitivanja neškodljivosti za ciljne životinjske vrste provode se u skladu s međunarodnim smjernicama Međunarodne suradnje za usklađivanje tehničkih zahtjeva za registraciju veterinarsko-medicinskih proizvoda (VICH) i relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija. I druga pretklimička ispitivanja, uključujući ispitivanja iz dijela 3. i klinička ispitivanja, uz relevantne informacije iz objavljenih literature, mogu biti izvor informacija o neškodljivosti za ciljne vrste. U to su uključena ispitivanja razvojne toksičnosti koja se provode na ciljnim životinjskim vrstama, a sažetak se dostavlja u dijelu 3. dokumentacije.

**▼ M1****II.4.B. Klinička ispitivanja****II.4.B.1. Opća načela**

1. Klinička ispitivanja osmišljavaju se, provode i o njima se izvještava uzimajući pritom u obzir međunarodne smjernice za dobru kliničku praksu VICH-a i relevantne smjernice koje objavljuje Agencija. Podaci dobiveni kliničkim ispitivanjima koja su provedena izvan Unije mogu se uzeti u obzir pri procjeni zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet samo ako su podaci dovoljno reprezentativni za stanje u Uniji.
2. Podaci dobiveni tijekom pokusa kao što su pokusna ispitivanja/pilot-ispitivanja ili rezultati neeksperimentalnih pristupa moraju se potvrditi u kliničkim ispitivanjima, osim ako je drukčije opravdano.
3. Svrha je kliničkih ispitivanja u terenskim uvjetima ispitati neškodljivost i djelotvornost veterinarsko-medicinskog proizvoda za ciljne životinje u uobičajenim uvjetima uzgoja životinja i/ili kao dio dobre veterinarske prakse. Njima se dokazuje učinak veterinarsko-medicinskog proizvoda nakon primjene kod namjeravane ciljne vrste uz predloženi režim doziranja i predložene puteve primjene. Pokus bi trebao biti osmišljen kako bi se dokazale indikacije i uzimajući u obzir sve kontraindikacije ovisno o vrsti, dobi, pasmini i spolu, upute za uporabu veterinarsko-medicinskog proizvoda te eventualne nuspojave koje može izazvati.
4. Sva veterinarska klinička ispitivanja provode se u skladu s detaljnim protokolom ispitivanja.
5. Za formulacije namijenjene za uporabu u veterinarskim kliničkim ispitivanjima u Uniji potrebno je na oznaci navesti riječi „samo za uporabu u veterinarskim kliničkim ispitivanjima” u istaknutom i neizbrisivom obliku.
6. Osim ako je drukčije opravdano, klinička ispitivanja moraju se provoditi na kontrolnim životinjama (kontrolirana klinička ispitivanja). Rezultati o djelotvornosti novog proizvoda uspoređuju se s onima za ciljnu životinjsku vrstu koja je primala veterinarsko-medicinski proizvod odobren u Uniji koji ima dokazano prihvatljivu razinu djelotvornosti i koji je odobren za predložene indikacije i za uporabu na istoj ciljnoj životinjskoj vrsti, ili s placebom ili sa životinjama koje nisu primale nikakvo liječenje. Potrebno je izvjestiti o svim dobivenim rezultatima, bilo pozitivnima bilo negativnima.
7. U osmišljavanju protokola, analizi i ocjeni kliničkih ispitivanja upotrebljavaju se utvrđena statistička načela u skladu s relevantnim smjericama koje objavljuje Agencija, a svaki drukčiji pristup mora se opravdati.

**II.4.B.2. Dokumentacija****II.4.B2.1. Rezultati pretkliničkih ispitivanja**

Kad god je to moguće, navode se podaci o rezultatima:

1. ispitivanja koja pokazuju farmakološko djelovanje, uključujući ispitivanja kojima se dokazuju farmakodinamički mehanizmi na kojima se temelji terapijski učinak i ispitivanja koja pokazuju glavni farmakokinetički profil;

▼ **M1**

2. ispitivanja i istraživanja rezistencije, ako je primjenjivo;
3. ispitivanja koja pokazuju neškodljivost za ciljnu životinju;
4. ispitivanja kojima se utvrđuje i potvrđuje doza (uključujući učestalost doziranja, trajanje liječenja i učestalost ponovnog liječenja).

Ako se tijekom ispitivanja pojave neočekivani rezultati, potrebno ih je detaljno opisati. Neuključivanje bilo kojih od tih podataka mora se opravdati. U svim izvješćima o pretkliničkim ispitivanjima navode se sljedeći podaci:

- (a) sažetak;
- (b) protokol ispitivanja;
- (c) detaljan opis ciljeva, osmišljavanja i provedbe koji uključuje korištene metode, aparate i materijale, podatke o vrsti, dobi, težini, spolu, broju, pasmini ili soju životinja, identifikaciju životinja, doze, puteve primjene i raspored davanja proizvoda;
- (d) statistička analiza rezultata, ako je primjenjivo;
- (e) objektivan opis dobivenih rezultata sa zaključcima o djelotvornosti i neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda za ciljnu životinju.

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

Svaki od istraživača podnosi sve podatke na zasebnim evidencijskim listićima u slučaju pojedinačnog liječenja odnosno na zajedničkim evidencijskim listićima u slučaju skupnog liječenja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora poduzeti sve potrebne mjere kako bi osigurao da se izvorni dokumenti, na kojima se temelje dostavljeni podaci, čuvaju najmanje pet godina nakon isteka odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet.

Potrebno je pripremiti sažeti prikaz svih ispitivanja i njihovih rezultata te u njega unijeti klinička opažanja iz svakog pojedinog kliničkog ispitivanja te posebno navesti sljedeće:

- (a) broj kontrolnih i ispitivanih životinja liječenih bilo pojedinačno bilo skupno, s raščlambom prema vrsti, pasmini ili soju, dobi i spolu;
- (b) broj životinja koje su prijevremeno isključene iz ispitivanja te razloge za njihovo isključivanje;

▼ **M1**

- (c) u slučaju kontrolnih životinja, potrebno je navesti:
- i. da nisu bile liječene;
  - ii. da su primale placebo; ili
  - iii. da su primale neki drugi veterinarsko-medicinski proizvod koji je odobren u Uniji i koji je pokazao prihvatljivu razinu djelotvornosti te koji je odobren za predloženu indikaciju za uporabu na istoj ciljnoj životinjskoj vrsti; ili
  - iv. da su primale istu djelatnu tvar koja se ispituje u različitoj formulaciji ili drugim putem primjene;
- (d) učestalost uočenih nuspojava;
- (e) opažanja u pogledu produktivnosti životinja, ako je primjenjivo;
- (f) pojedinosti o ispitivanim životinjama koje bi mogle biti izložene većoj opasnosti zbog svoje dobi, načina uzgoja ili hranidbe, ili svrhe kojoj su namijenjene, ili o životinjama čije fiziološko ili patološko stanje zahtijeva posebnu pozornost;
- (g) statističku procjenu rezultata.

Glavni istraživač mora izvući opće zaključke o djelotvornosti i neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda za ciljnu životinju u predloženim uvjetima uporabe, a posebice sve informacije o indikacijama i kontraindikacijama, doziranju i prosječnom trajanju liječenja i, prema potrebi, o svim uočenim međudjelovanjima s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima ili dodacima hrani za životinje te o svim posebnim mjerama opreza koje se moraju poduzeti tijekom liječenja i kod kliničkih znakova predoziranja, ako se uoče.

## ODJELJAK III.

**ZAHTJEVI ZA BIOLOŠKE VETERINARSKO-MEDICINSKE PROIZVODE**

Ne dovodeći u pitanje posebne zahtjeve utvrđene zakonodavstvom Unije za kontrolu i iskorjenjivanje specifičnih zaraznih bolesti životinja, sljedeći se zahtjevi odnose na biološke veterinarsko-medicinske proizvode, osim ako su ti proizvodi namijenjeni uporabi kod nekih vrsta ili s posebnim indikacijama, kako je definirano u odjeljcima IV. i V. i relevantnim smjernicama.

## ODJELJAK III.a

**ZAHTJEVI ZA BIOLOŠKE VETERINARSKO-MEDICINSKE PROIZVODE OSIM IMUNOLOŠKIH VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA**

Sljedeći zahtjevi primjenjuju se na biološke veterinarsko-medicinske proizvode kako su definirani u članku 4. stavku 6., osim proizvoda koji su definirani u članku 4. stavku 5. ili ako je drukčije određeno u odjeljku IV.

Dopuštena je fleksibilnost u vezi s usklađenosti sa zahtjevima u ovom odjeljku, ali sva odstupanja od zahtjeva u ovom Prilogu moraju biti znanstveno opravdana i temeljiti se na posebnim svojstvima biološkog proizvoda. Za određene tvari uz zahtjeve navedene u ovom odjeljku mogu biti potrebni podaci o neškodljivosti, ovisno o prirodi proizvoda.

▼ **M1**

- III.a.1. **Dio 1.: Sažetak dokumentacije**  
Vidjeti odjeljak I.
- III.a.2. **Dio 2.: Dokumentacija o kakvoći (fizikalno-kemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)**
- III.a.2.A. **Opis proizvoda**
- III.a.2.A.1. **Kvalitativni i kvantitativni sastav**
1. Potrebno je navesti kvalitativni i kvantitativni sastav biološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda. Ovaj odjeljak uključuje informacije o:
    - (a) jednoj ili više djelatnih tvari;
    - (b) jednom ili više sastojaka pomoćnih tvari, neovisno o njihovoj vrsti ili upotrijebljenoj količini, uključujući adjuvanse, konzervanse, stabilizatore, zgušnjivače, emulgatore, bojila, pojačivače okusa i arome, markere itd.;
    - (c) sastavu, odnosno popis svih sastojaka farmaceutskog oblika i njihove količine u jedinici (uključujući suvišak, ako postoji), funkcija sastojaka i upućivanje na njihove standarde kvalitete (na primjer, priručna monografija ili specifikacije proizvođača);
    - (d) pratećim otapalima za rekonstituciju;
    - (e) vrsti spremnika i njegova zatvaranja, koji se upotrebljava za farmaceutski oblik i za sva prateća otapala i pribor za rekonstituciju, ako je primjenjivo. Ako se taj pribor ne isporučuje zajedno s biološkim veterinarsko-medicinskim proizvodom, potrebno je navesti relevantne informacije o tom priboru.
  2. Kako bi se za sve djelatne i pomoćne tvari veterinarsko-medicinskih proizvoda dao kvantitativni sastav, potrebno je, ovisno o farmaceutskom obliku, navesti masu ili broj jedinica biološke aktivnosti, ili po jedinici doze ili po jedinici mase ili volumena, i to od svake djelatne i pomoćne tvari.
  3. Kada je to moguće, navodi se biološka aktivnost po jedinici mase ili volumena. Ako je definirana međunarodna jedinica biološke aktivnosti, potrebno ju je koristiti, osim ako je drukčije opravdano. Ako međunarodna jedinica nije definirana, jedinice biološke aktivnosti izražavaju se na takav način da osiguraju nedvosmisleni informaciju o aktivnosti tvari koristeći, ako je to primjenjivo, jedinice Europske farmakopeje.
  4. „Uobičajena terminologija” koja se treba koristiti u opisivanju sastojaka bioloških veterinarsko-medicinskih proizvoda, ne dovodeći u pitanje primjenu ostalih odredbi članka 8., znači:
    - (a) u pogledu tvari koje se nalaze u Europskoj farmakopeji, ili ako to nije slučaj, u farmakopeji jedne od država članica, glavni naziv iz te monografije, koji će biti obvezan za sve takve tvari, s upućivanjem na dotičnu farmakopeju;

**▼ M1**

- (b) u pogledu ostalih tvari, međunarodni nezaštićeni naziv (INN) koji preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija, uz koji se može navesti drugi nezaštićeni naziv ili, ako to nije moguće, točna znanstvena oznaka; tvari koje nemaju međunarodni nezaštićeni naziv ni točnu znanstvenu oznaku opisuju se navodeći kako su i od čega pripravljene te se prema potrebi prilažu sve druge relevantne pojedinosti;
- (c) u pogledu bojila, oznaka s koda „E”, koji im je dodijeljen na temelju Direktive 2009/35/EZ.

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

Potrebno je pružiti obrazloženje koje uključuje, ali nije ograničeno na sljedeće:

- (a) izbor sastava i izbor sastojaka, posebno u vezi s njihovim namjerenim funkcijama i koncentracijama;
- (b) uključivanje konzervansa u sastav mora biti opravdano;
- (c) unutarnje pakiranje i prikladnost spremnika i njegova sustava zatvaranja koji se upotrebljava za pohranu i uporabu gotovog proizvoda. Podnosi se ispitivanje međudjelovanja između gotovog proizvoda i primarne ambalaže kad god se rizik takvog međudjelovanja smatra mogućim, posebno kad je riječ o injekcijskim pripravcima;
- (d) mikrobiološka svojstva (mikrobiološka čistoća i antimikrobna aktivnost) i upute za uporabu;
- (e) moguće daljnje pakiranje, vanjsko pakiranje, prema potrebi;
- (f) predložene veličine pakiranja u pogledu predloženog puta primjene, doziranja i ciljne vrste;
- (g) dotrajalogost u formulaciji kako bi se zajamčilo minimalno djelovanje na kraju roka valjanosti s obrazloženjem;
- (h) odabir proizvodnog procesa djelatne tvari i gotovog proizvoda;
- (i) razmatraju se razlike među proizvodnim procesima koji se upotrebljavaju za proizvodnju serija koje su primijenjene u kliničkim ispitivanjima i procesa koji je opisan u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet;
- (j) ako se dozator isporučuje s gotovim proizvodom, mora se dokazati točnost mjerenja doza;
- (k) ako se preporučuje uporaba pratećeg ispitivanja s gotovim proizvodom (npr. dijagnostički test), navode se relevantne informacije o ispitivanju.
- (l) Uz to objašnjenje prilažu se znanstveni podaci o razvoju proizvoda.



▼ **M1****III.a.2.A.3. Karakterizacija****III.a.2.A.3.1. Potvrda strukture i druge osobine**

1. Karakterizacija biotehnoške ili biološke tvari (koja uključuje određivanje fizikalno-kemijskih svojstava, biološke aktivnosti, imunokemijskih svojstava, čistoće i nečistoća) odgovarajućim tehnikama potrebna je kako bi se omogućilo utvrđivanje prikladne specifikacije. Nije prihvatljivo samo upućivanje na podatke iz literature, osim ako je opravdano prethodnim saznanjima o sličnim molekulama za promjene kod kojih nema pitanja neškodljivosti. Prikladna karakterizacija provodi se u fazi razvoja i, ako je potrebno, nakon značajnih promjena procesa.
2. Navode se sve dostupne relevantne informacije o primarnoj strukturi, sekundarnoj strukturi i strukturi višeg reda, uključujući post-translacijske (na primjer, glikoforme) i druge promjene djelatne tvari.
3. Navode se pojedinosti o biološkoj aktivnosti (odnosno posebna sposobnost ili kapacitet proizvoda za postizanje definiranog biološkog učinka). Biološka aktivnost obično se određuje ili procjenjuje prikladnom, pouzdanom i kvalificiranom metodom. Ako nema takve analize, to je potrebno opravdati. Prepoznato je da će se opseg podataka za karakterizaciju povećati tijekom razvoja.
4. Potrebno je navesti razlog za odabir metoda karakterizacije i obrazložiti njihovu prikladnost.

**III.a.2.A.3.2. Nečistoće**

1. Potrebno je razmotriti nečistoće povezane s procesom (na primjer, bjelančevine stanice domaćina, DNK stanice domaćina, ostaci medija, izlučive tvari) i nečistoće povezane s proizvodom (na primjer, prekursori, rascijepljeni oblici, degradacijski produkti, agregati). Navode se kvantitativne informacije o nečistoćama, uključujući maksimalnu količinu za najveću dozu. Za određene nečistoće povezane s 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 metode proizvodnje**

1. Opis metode proizvodnje koji se u skladu s člankom 8. prilaže zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mora biti sastavljen tako da pruža zadovoljavajući opis naravi korištenih postupaka.
2. Navode se naziv, adresa i odgovornost svakog proizvođača, uključujući podizvođače, i svakog predloženog proizvodnog mjesta ili pogona uključenog u proizvodnju, ispitivanje i puštanje serije lijeka u promet.
3. Opis procesa proizvodnje uključuje barem:
  - (a) razne faze proizvodnje, uključujući proizvodnju djelatne tvari i opis koraka purifikacije;

▼ **M1**

- (b) dostavlja se dijagram toka procesa svih naknadnih koraka, tako da se može procijeniti mogućnost ponavljanja proizvodnog postupka te rizici od štetnih učinaka na gotove proizvode, poput mikrobiološke kontaminacije;
  - (c) u slučaju neprekinute proizvodnje, sve pojedinosti o poduzetim mjerama predostrožnosti radi osiguravanja homogenosti i konzistencije svake serije gotovog proizvoda. Navode se informacije o tome kako se definira serija i o predloženim komercijalnim veličinama serije;
  - (d) popis svih tvari i odgovarajućih faza u kojima se koriste, uključujući one koje se tijekom proizvodnje ne mogu povratiti;
  - (e) pojedinosti o mješavinama, s kvantitativnim podacima o svim korištenim tvarima, uključujući primjer reprezentativne proizvodne serije;
  - (f) popis kontrola tijekom proizvodnje, uključujući fazu proizvodnje u kojoj se provode i načela za prihvaćanje;
  - (g) za sterilne proizvode, ako se koriste uvjeti sterilizacije koji nisu u farmakopeji, pojedinosti o sterilizacijskim procesima i/ili aseptičnim postupcima koji se u tu svrhu koriste.
4. Navode se opis, dokumentacija i rezultati validacije i/ili evaluacijskih studija za važne korake ili važne analize koje se upotrebljavaju u proizvodnom procesu (na primjer, validacija sterilizacijskog procesa ili aseptične obrade ili popunjavanja) te se validacija cjelokupnog proizvodnog procesa dokazuje navođenjem rezultata za tri uzastopne serije koje su proizvedene opisanom metodom.

III.a.2.C. **Proizvodnja i kontrola ishodišnih materijala**

1. Za potrebe ove točke „ishodišni materijali” znače sve sastavnice korištene u proizvodnji biološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda, uključujući djelatne tvari. Mediji za uzgoj korišteni za proizvodnju djelatnih tvari smatraju se jednim ishodišnim materijalom.
2. Potrebno je dostaviti kvalitativni i kvantitativni sastav ako nadležna tijela smatraju da je ta informacija relevantna za kakvoću gotovog proizvoda i eventualne rizike koje bi on mogao predstavljati.
3. Ako se za pripremu tih medija za uzgoj upotrebljavaju materijali životinjskog podrijetla, potrebno je navesti životinjsku vrstu i tkivo koje je upotrijebljeno te je potrebno dokazati usklađenost s relevantnim monografijama, uključujući opće monografije i opća poglavlja Europske farmakopeje.
4. Podnositelj zahtjeva dostavlja dokumentaciju kojom dokazuje da ishodišni materijali, uključujući cijepljene sojeve, stanične sojeve, serije seruma i ostale materijale životinjskog podrijetla koji mogu prenositi TSE, i proizvodnja veterinarsko-medicinskog proizvoda

▼ **M1**

ispunjavaju zahtjeve iz Uputa za smjernice o umanjenju rizika prijenosa uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova i veterinarsko-medicinskih proizvoda, kao i zahtjeve iz odgovarajuće monografije Europske farmakopeje.

5. Da bi se dokazala sukladnost, mogu se koristiti potvrde o prikladnosti koje izdaje Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb, uz upućivanje na odgovarajuću monografiju Europske farmakopeje.
6. Dokumentacija obuhvaća specifikacije, informacije o ispitivanjima koja treba provesti radi kontrole kakvoće svih serija ishodišnih materijala i rezultate za jednu seriju za sve korištene sastavnice te se dostavlja u skladu sa sljedećim odredbama.
7. Kako bi se dokazala sukladnost s utvrđenim specifikacijama, prilažu se potvrde o analizi za ishodišne materijale.
8. Bojila u svim slučajevima moraju udovoljavati zahtjevima Direktive 2009/35/EZ.
9. Uporaba antibiotika tijekom proizvodnje i konzervansa mora biti u skladu s Europskom farmakopejom.
10. Za nove pomoćne tvari, tj. pomoćne tvari koje se prvi put u Uniji koriste u veterinarsko-medicinskom proizvodu ili novim putem primjene, potrebno je osigurati pojedinosti o proizvodnji, karakterizaciju i kontrole, s upućivanjima na njihove sigurnosne podatke, i kliničke i nekliničke. Za bojila se izjave o sukladnosti iz dijela II.2.C2 točaka 3. i 4. smatraju dostatnima.

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

1. Monografije Europske farmakopeje primjenjuju se na sve ishodišne materijale koji se u njima pojavljuju, osim ako se navede odgovarajuće obrazloženje.
2. U odnosu na ostale tvari, svaka država članica može zahtijevati da se u slučaju proizvoda koji se proizvode na njezinu državnom području poštuje njezina vlastita nacionalna farmakopeja.
3. Umjesto opisa analitičkih metoda može se navesti detaljno upućivanje na dotičnu farmakopeju.
4. U zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet navode se rutinska ispitivanja koja se provode na svakoj seriji ishodišnih materijala. Ako se koriste ispitivanja koja nisu navedena u farmakopeji, potrebno je dostaviti dokaz da ishodišni materijali ispunjavaju zahtjeve te farmakopeje u pogledu kakvoće.
5. Kada bi specifikacija ili druge odredbe iz monografije Europske farmakopeje ili iz farmakopeje jedne od država članica mogle biti nedostatne da se osigura kakvoća tvari, nadležna tijela mogu od podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet zatražiti primjerenije specifikacije. Navodna nedostatnost prijavljuje se tijelima koja su odgovorna za dotičnu farmakopeju.

**▼ M1****III.a.2.C.2. Ishodišni materijali koji nisu navedeni u farmakopeji****III.a.2.C.2.1. Ishodišni materijali biološkog podrijetla**

1. Ako se za proizvodnju veterinarsko-medicinskih proizvoda koriste ishodišni materijali poput mikroorganizama, tkiva biljnog ili životinjskog podrijetla, stanica ili tekućina (uključujući krv) ljudskog ili životinjskog podrijetla ili biotehnoške stanice, potrebno je opisati i dokumentirati podrijetlo, uključujući zemljopisnu regiju, i povijest ishodišnih materijala. Navode se podrijetlo, opće zdravstveno i imunološko stanje životinja koje se upotrebljavaju za proizvodnju i upotrebljavaju se definirani skupovi izvorišnih materijala.
2. Potrebno je dokazati neprisutnost stranih agensa (bakterije, mikoplazme, gljivice i virusi) u skladu s Europskom farmakopejom za cijepne sojeve, uključujući stanične sojeve i skupne uzorke seruma te, ako je moguće, ishodišne materijale iz kojih potječu.
3. Potrebno je dostaviti informacije o svim tvarima biološkog podrijetla koje se koriste u svim fazama proizvodnog postupka. Te informacije uključuju proizvodnu strategiju, postupke pročišćavanja i inaktivacije s njihovom validacijom i sve kontrolne postupke u procesu koji su osmišljeni za osiguravanje kakvoće, neškodljivosti i ujednačenosti među serijama gotovog proizvoda, kao i pojedinosti o svim ispitivanjima koja su u svrhu utvrđivanja kontaminacije provedena na svakoj seriji tvari. Navode se sve posebne mjere opreza koje mogu biti potrebne tijekom pohrane ishodišnog materijala te, prema potrebi, njegov rok trajanja.
4. Ako se koristi ishodišni materijal životinjskog ili ljudskog podrijetla, opisuju se mjere koje se upotrebljavaju za očuvanje nezaraženosti stranim agensima. Ako se utvrdi ili posumnja na prisutnost nepoželjnih agensa, taj se materijal odbacuje ili obrađuje validiranim tretmanom kako bi se smanjio rizik od prisutnosti. Ako se utvrdi ili posumnja na prisutnost nakon tretmana, taj se materijal koristi samo ako se daljnjom preradom proizvoda osigurava njihova eliminacija i/ili inaktivacija; potrebno je dokazati eliminaciju i/ili inaktivaciju takvih stranih tvari.
5. Ako se koriste stanični sojevi, potrebno je pokazati da su svojstva stanice ostala nepromijenjena sve do najviše razine pasaže koja se koristi za proizvodnju.
6. U slučaju genetski izmijenjenih ishodišnih materijala ta informacija mora sadržavati i podatke kao što su opis ishodišnih stanica ili sojeva, konstrukcija ekspresijskog vektora (naziv, podrijetlo, funkcija replikona, stimulator promotora i drugi regulacijski elementi), kontrola sekvence učinkovito umetnute DNK ili RNK, oligonukleotidna sekvencija plazmidnog vektora u stanicama, plazmid upotrijebljen za kotransfekciju, dodani ili izbrisani geni, biološka svojstva konačnog konstrukta i izraženih gena, broj kopija i genetska stabilnost.
7. U slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju ili koji se sastoje od genetski modificiranih organizama (GMO), uz dio zahtjeva o kakvoći potrebno je priložiti dokumente koji su obvezni u skladu s Direktivom 2001/18/EZ.

**▼ M1**

8. Kada je to potrebno, moraju se dostaviti uzorci biološkog ishodišnog materijala ili reagensa korištenih u postupcima ispitivanja kako bi nadležno tijelo moglo organizirati provođenje kontrolnih ispitivanja.

**III.a.2.C.2.2. Ishodišni materijali koji nisu biološkog podrijetla**

1. Opis se dostavlja u obliku monografije koja sadržava sljedeće elemente:
- (a) uz naziv ishodišnog materijala koji ispunjava zahtjeve iz dijela III.a.2.A.1. točke 4. navode se svi trgovački ili znanstveni sinonimi;
  - (b) opis ishodišnog materijala napisan u skladu s načinom opisa tvari u Europskoj farmakopeji;
  - (c) funkcija ishodišnog materijala;
  - (d) načini identifikacije;
  - (e) navode se sve posebne mjere opreza koje mogu biti potrebne tijekom pohrane ishodišnog materijala te, prema potrebi, njegov rok trajanja.

**III.a.2.D. Kontrolna ispitivanja tijekom proizvodnog procesa**

1. Dokumentacija sadržava podatke o kontrolnim ispitivanjima tijekom proizvodnje, koja se provode u međufazama proizvodnje radi provjere dosljednosti proizvodnog procesa i konačnog proizvoda. Određuje se specifikacija za svako kontrolno ispitivanje te se opisuju analitičke metode. Potrebno je dostaviti validaciju kontrolnih ispitivanja, osim ako je drukčije opravdano.
2. U specifikaciji serije/serija djelatne tvari definiraju se načela za prihvaćanje zajedno s ispitivanjima koja se upotrebljavaju za postizanje dostatne kontrole kakvoće djelatne tvari. Potrebno je uključiti ispitivanje biološke aktivnosti, osim ako je drukčije opravdano. Određuju se gornje granične vrijednosti za nečistoće, uzimajući u obzir pitanja u pogledu neškodljivosti. Navodi se mikrobiološka kvaliteta djelatne tvari. Potrebno je dokazati neprisutnost stranih agensa (bakterije, mikoplazme, gljivice i virusi) u skladu s Europskom farmakopejom.
3. U skladu s Direktivom 2010/63/EU i Europskom konvencijom o zaštiti kralježnjaka koji se koriste u pokusne i druge znanstvene svrhe, ispitivanja se provode postupcima za koje je potreban najmanji broj životinja i koji uzrokuju najmanje boli, patnje, stresa ili trajnih oštećenja. Ako je moguće, zamjensko ispitivanje *in vitro* upotrebljava se kada se njime mogu zamijeniti životinje ili upotrijebiti manji broj životinja ili umanjiti patnja.

**III.a.2.E. Kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda****III.a.2.E.1. Specifikacija gotovog proizvoda**

Kod svih ispitivanja načini analize gotovog proizvoda moraju biti opisani dovoljno detaljno da bi se omogućila ocjena kakvoće.

▼ **M1**

Ako se, u slučaju da postoje odgovarajuće monografije, primjenjuju postupci ispitivanja i granične vrijednosti koji su drukčiji od onih navedenih u monografijama Europske farmakopeje ili, ako tamo nisu navedeni, u nacionalnoj farmakopeji jedne od država članica, mora se dostaviti dokaz da bi gotovi proizvod, da se ispituje u skladu s tim monografijama, ispunjavao zahtjeve u pogledu kakvoće koje ta farmakopeja propisuje za taj farmaceutski oblik. U zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet navode se ispitivanja koja se provode na reprezentativnim uzorcima svake serije gotovog proizvoda. Ako je primjenjivo, navodi se učestalost ispitivanja koja se provode na konačnoj količini umjesto na njezinoj seriji ili serijama. Obrazlaže se učestalost ispitivanja koja se ne provode rutinski. Navode se i obrazlažu načela za prihvatanje puštanja u promet. Navodi se validacija kontrolnih ispitivanja koja se provode na gotovom proizvodu.

Određuju se gornje granične vrijednosti za nečistoće, uzimajući u obzir pitanja u pogledu neškodljivosti.

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

#### 1. Opća svojstva

Ispitivanja općih svojstava moraju se, kad god je to primjenjivo, odnositi na izgled gotovog proizvoda i na fizikalna ili kemijska ispitivanja, kao što su pH, osmolalnost itd. Za svako od tih svojstava podnositelj zahtjeva mora u svakom pojedinom slučaju navesti specifikacije i odgovarajuće granice pouzdanosti.

#### 2. Identifikacija i ispitivanje potencije

Ako je potrebno, provodi se posebno ispitivanje identifikacije djelatne tvari. Prema potrebi, ispitivanje identifikacije može se kombinirati s ispitivanjem potencije.

Provodi se ispitivanje aktivnosti ili ispitivanje kvantifikacije djelatne tvari ili ispitivanje za kvantitativno mjerenje djelovanja (biološke aktivnosti/učinka) u vezi s relevantnim biološkim svojstvima kako bi se pokazalo da će svaka serija imati odgovarajuću potenciju za osiguranje njezine neškodljivosti i djelotvornosti.

Biološka analiza obvezna je kada fizikalno-kemijske metode ne pružaju primjerenu informaciju o kakvoći proizvoda. Takva analiza, kad god je to moguće, uključuje referentne materijale i statističke analize koji omogućuju izračun granica pouzdanosti. Ako se ta ispitivanja ne mogu provesti na gotovom proizvodu, mogu se provesti u prijelaznoj fazi, što je kasnije moguće u proizvodnom procesu.

Ako tijekom proizvodnje gotovog proizvoda dođe do njegovog raspadanja (degradacije), navode se najviše prihvatljive razine pojedinačnih i ukupnih degradacijskih produkata neposredno nakon proizvodnje.

#### 3. Identifikacija i analiza komponenti pomoćnih tvari

Ako je nužno, za pomoćne tvari potrebno je provesti barem ispitivanje identifikacije. Za konzervanse se obvezno mora provesti ispitivanje gornje i donje granice. Za sve druge komponente pomoćnih tvari koje bi mogle izazvati nuspojave obvezno se mora provesti ispitivanje gornje granice. Ako je primjenjivo, na gotovom se proizvodu provjerava količina i vrsta adjuvansa i njegovih sastojaka, osim ako je drukčije opravdano.

▼ **M1**

## 4. Ispitivanja sterilnosti i čistoće

Potrebno je dokazati neprisutnost stranih agensa (bakterije, mikoplazme, gljivice i bakterijski endotoksini, prema potrebi) u skladu s Europskom farmakopejom. Provede se primjerena ispitivanja za dokazivanje odsutnosti kontaminacije drugim tvarima, u skladu s prirodnom biološkom veterinarsko-medicinskom proizvoda, načinom i uvjetima proizvodnje. Ako se za svaku seriju rutinski provodi manje ispitivanja nego što se to traži relevantnom Europskom farmakopejom, provedena ispitivanja bit će od ključne važnosti za usklađenost s monografijom. Potrebno je dostaviti dokaz da bi biološki veterinarsko-medicinski proizvod ispunjavao zahtjeve da se u potpunosti ispituje u skladu s monografijom.

## 5. Rezidualna vlaga

U svakoj se seriji liofiliziranog proizvoda ili tableta ispituje rezidualna vlaga.

## 6. Obujam punjenja

Potrebno je provesti odgovarajuća ispitivanja za određivanje ispravnog obujma punjenja.

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

Potrebno je navesti informacije o proizvodnom procesu koji se upotrebljava za utvrđivanje referentnih materijala. Ako se za određeno ispitivanje tijekom razvoja proizvoda upotrebljavalo više referentnih normi, navodi se povijest kvalifikacija u kojoj je opisan odnos među različitim primijenjenim normama.

Ako se upotrebljavaju referentni pripravci i norme koje ne pripadaju Europskoj farmakopeji, moraju se detaljno identificirati i opisati.

III.a.2.F. **Ujednačenost među serijama**III.a.2.F.1. **Djelatna tvar**

Kako bi se osigurala ujednačenost kakvoće djelatne tvari među serijama i dokazala usklađenost s podacima iz specifikacije, navode se podaci o reprezentativnim serijama.

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

Kako bi se osiguralo da je kakvoća proizvoda ujednačena među serijama i dokazala usklađenost sa specifikacijama, potrebno je sastaviti potpuni protokol triju uzastopnih serija reprezentativnih za rutinsku proizvodnju.

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

- Ispitivanja stabilnosti obuhvaćaju stabilnost djelatne tvari i gotovog proizvoda, uključujući otapala, prema potrebi. Ako se djelatne tvari pohranjuju, predviđeni uvjeti i trajanje pohrane definiraju se na temelju podataka o stabilnosti; ti se podaci mogu dobiti ispitivanjem samih djelatnih tvari ili odgovarajućim ispitivanjem gotovog proizvoda.

▼ **M1**

2. Potrebno je predati opis provedenih ispitivanja kojima se potkrepljuju rok valjanosti, preporučeni uvjeti pohrane i specifikacije na kraju roka valjanosti koje predlaže podnositelj zahtjeva. Ta se ispitivanja uvijek izvode kao studije u stvarnom vremenu; provode se na barem tri reprezentativne serije proizvedene u skladu s opisanim postupkom proizvodnje i na proizvodima koji su pohranjeni u konačnom spremniku/konačnim spremnicima; ta ispitivanja uključuju ispitivanja biološke i fizikalno-kemijske stabilnosti gotovog proizvoda u pravilnim vremenskim razmacima do navedenog kraja roka valjanosti.
3. Zaključci sadržavaju rezultate analiza koji opravdavaju predloženi rok valjanosti u svim predloženim uvjetima pohrane. Rezultati dobiveni ispitivanjem stabilnosti uzimaju se u obzir pri definiranju odgovarajuće formulacije i specifikacija za puštanje u promet kako bi se osigurala sukladnost proizvoda s navedenim rokom valjanosti.
4. U slučaju proizvoda koji se koriste u hrani za životinje, prema potrebi daju se i informacije o roku valjanosti proizvoda pri različitim fazama umješavanja, kada se umješava u skladu s preporučenim uputama.
5. Ako je za gotov proizvod prije primjene potrebna rekonstitucija ili se daje u vodi za piće, potrebno je priložiti pojedinosti o predloženom roku valjanosti za proizvod koji je rekonstituiran u skladu s preporukama. Podnose se i podaci koji potkrepljuju predloženi rok valjanosti za rekonstituirani proizvod.
6. U slučaju spremnika s višestrukim dozama prema potrebi se dostavljaju podaci o stabilnosti kako bi se opravdao rok valjanosti proizvoda nakon otvaranja te se definiraju specifikacije za tijek uporabe.
7. Ako postoji mogućnost da uz gotovi proizvod nastanu degradacijski produkti, podnositelj zahtjeva podnosi izjavu o tim produktima i navodi upotrijebljeni identifikacijski postupak i postupke ispitivanja.
8. Podatke o stabilnosti dobivene iz kombiniranih proizvoda moguće je koristiti uz odgovarajuće obrazloženje za derivate proizvoda koji sadržavaju jednu ili više istih komponenti.
9. Potrebno je dokazati učinkovitost bilo kojeg sustava konzerviranja. Mogu biti dostatne informacije o učinkovitosti konzervansa u drugim sličnim biološkim veterinarsko-medicinskim proizvodima istog proizvođača.

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

U dokumentaciju mogu biti uključene informacije koje se odnose na kakvoću biološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda koje nisu obuhvaćene dijelovima od III.a.2. do III.a.2.G.

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

1. Svako izvješće o ispitivanju uključuje:
  - (a) presliku plana ispitivanja (protokola);
  - (b) izjavu o primjeni dobre laboratorijske prakse, ako je primjenjivo;



**▼ M1**

- (c) opis korištenih metoda, aparata i materijala;
- (d) opis i obrazloženje sustava ispitivanja;
- (e) opis dobivenih rezultata koji je dovoljno detaljan da je moguća kritička procjena rezultata neovisno o tumačenju autora;
- (f) statističku analizu rezultata, ako je primjereno;
- (g) analizu rezultata s napomenom o razinama doza sa zamijećenim učincima i bez zamijećenih učinaka te o eventualnim neuobičajenim rezultatima;
- (h) naziv laboratorija;
- (i) ime voditelja studije;
- (j) potpis i datum;
- (k) mjesto i vrijeme provođenja studije;
- (l) legendu kratica i šifri, neovisno o tome jesu li međunarodno prihvaćene;
- (m) opis matematičkih i statističkih postupaka.

2. Objavljene studije prihvaćaju se ako sadržavaju dovoljno podataka i pojedinosti za neovisnu procjenu. Eksperimentalne tehnike opisuju se toliko detaljno da se mogu reproducirati, a ispitivač mora utvrditi njihovu valjanost. Sažeci studija za koje nisu dostupna detaljna izvješća ne prihvaćaju se kao valjana dokumentacija. Kako bi se riješili određeni zahtjevi neškodljivosti, može se upućivati na europsko javno izvješće o procjeni NDK-a ako je tvar prethodno procijenjena radi određivanja NDK-a. Ako se upućuje na europsko javno izvješće o procjeni NDK-a, nije potrebno dostaviti studije koje su već procijenjene u okviru procjene NDK-a; dostavljaju se samo nove studije koje nisu bile dostupne pri procjeni NDK-a. Ako put izlaganja (na primjer, korisnika) nije jednak putu koji se upotrebljava u skladu s Uredbom (EU) 2018/78, možda će biti potrebne nove studije.

**III.a.3.A. Ispitivanja neškodljivosti**

1. Dokumentacija o neškodljivosti mora biti prikladna za procjenu:
- (a) potencijalne toksičnosti veterinarsko-medicinskog proizvoda i bilo kojih opasnih ili nepoželjnih učinaka koji se mogu pojaviti pod predloženim uvjetima uporabe na ciljnoj vrsti;
  - (b) potencijalnih rizika koji mogu potjecati od izlaganja ljudi veterinarsko-medicinskom proizvodu, primjerice tijekom njegova davanja životinji;
  - (c) potencijalnih rizika za okoliš koji proizlaze iz uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda.

**▼ M1**

2. U nekim slučajevima može biti neophodno ispitati metabolite izvornog spoja ako oni predstavljaju problematične rezidue.
3. Pomoćna tvar koja se prvi put upotrebljava u veterinarsko-medicinskom proizvodu ili koja se upotrebljava novim načinom primjene tretira se kao djelatna tvar.
4. Razmatraju se svi odjeljci navedeni u dijelu III.a.3.A. Ovisno o prirodni proizvoda, određeni odjeljci možda neće biti relevantni i ispitivanja se mogu izostaviti, ako je to opravdano.

**III.a.3.A.1. Precizna identifikacija proizvoda i njegovih djelatnih tvari:**

- (a) međunarodni nezaštićeni naziv (INN);
- (b) naziv u skladu s Međunarodnom unijom za čistu i primijenjenu kemiju (IUPAC);
- (c) registarski broj koji dodjeljuje Chemical Abstract Service (CAS);
- (d) terapijska, farmakološka i kemijska klasifikacija;
- (e) sinonimi i kratice;
- (f) strukturna formula;
- (g) molekularna formula;
- (h) molekularna težina;
- (i) stupanj nečistoće;
- (j) kvalitativni i kvantitativni sastav nečistoća;
- (k) opis fizikalnih svojstava;
- (l) topljivost u vodi i organskim otapalima izražena u g/l, s naznakom temperature;
- (m) odbijanje svjetlosti, optička rotacija itd.;
- (n) formulacija proizvoda.

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

1. Farmakološka ispitivanja od ključne su važnosti za razjašnjavanje mehanizama na temelju kojih veterinarsko-medicinski proizvod postiže svoj ljekoviti učinak i stoga se uključuju farmakološka ispitivanja provedena na ciljnim životinjskim vrstama i, ako je primjenjivo, na neciljnim životinjskim vrstama. Ako je primjenjivo, navode se upućivanja na studije dostavljene u dijelu 4. dokumentacije.
2. Farmakološka ispitivanja mogu pomoći i u razumijevanju toksikoloških pojava. Ako veterinarsko-medicinski proizvod ima farmakološko djelovanje bez toksičnog odgovora ili pri dozama koje su manje od onih kod kojih se pojavljuje toksičnost, to se farmakološko djelovanje uzima u obzir tijekom ocjene neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda.

**▼ M1**

3. Prije sigurnosne dokumentacije trebaju biti dostavljeni detalji farmakoloških istraživanja koja su provedena na laboratorijskim životinjama, uz sve relevantne informacije koje su zapažene tijekom kliničkih ispitivanja u ciljnoj životinji.

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

Potrebno je dostaviti informacije o mehanizmu djelovanja djelatnih tvari, zajedno s informacijama o primarnom i sekundarnom farmakodinamičkom učinku kako bi se bolje razumjeli štetni učinci u životinjskim ispitivanjima. Detaljno izvještavanje o farmakodinamičkim svojstvima povezanim s terapijskim učinkom navodi se u dijelu 4.A dokumentacije.

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

Prilažu se podaci o sudbini djelatne tvari i njezinih metabolita u laboratorijskim životinjama, a oni trebaju obuhvaćati apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanja (ADME). Podaci se odnose na otkrivene vrijednosti za dozu/činak u farmakološkim i toksikološkim ispitivanjima, kako bi se odredila primjerena izloženost.

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

1. Dokumentacija o toksikologiji slijedi smjernice koje je Agencija objavila o općem pristupu ispitivanju i smjernice za pojedinačna ispitivanja. Te smjernice uključuju toksikološke podatke koji su potrebni za utvrđivanje sigurnosti korisnika i procjenu štetnih učinaka na ciljne životinje i okoliš.
2. Ispitivanja toksičnosti obavljaju se na djelatnim tvarima, a ne na formuliranom proizvodu, osim ako je posebno uvjetovan drukčiji postupak.
3. Ispitivanja na životinjama provode se na laboratorijskim životinjama utvrđena soja za koji su (po mogućnosti) dostupni povijesni podaci.

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

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze mogu se koristiti za predviđanje:

- (a) mogućih učinaka akutnog predoziranja u ciljnoj vrsti;
- (b) mogućih učinaka slučajne primjene na ljudima;
- (c) doza koje se mogu uspješno primjenjivati u ispitivanjima ponovljenih doza.

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze trebaju otkriti akutne toksične učinke tvari i razdoblje za njihovu pojavu i povlačenje.

Ispitivanja koja se trebaju provesti odabiru se u svrhu osiguravanja informacija o sigurnosti korisnika, na primjer, ako se predviđa značajno izlaganje udisanjem ili kožnim doticajem korisnika veterinarsko-medicinskog proizvoda, potrebno je proučiti te puteve izlaganja.

**▼ M1****III.a.3.A.3.2. Toksičnost ponovljenih doza**

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza imaju za cilj otkriti fiziološke i/ili patološke promjene do kojih dolazi nakon ponovljene primjene djelatne tvari ili kombinacije djelatnih tvari koje su predmet ispitivanja te utvrditi povezanost između tih promjena i doziranja.

Ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza u pravilu je dovoljno provesti na jednoj vrsti pokusne životinje. Umjesto tog ispitivanja može se provesti ispitivanje koje se provodi na ciljnoj životinji. Učestalost i put primjene te trajanje ispitivanja odabiru se uzimajući u obzir predložene uvjete za kliničku uporabu i/ili izlaganje korisnika. Podnositelj zahtjeva navodi svoje razloge za širinu i trajanje ispitivanja i odabrane doze.

**III.a.3.A.3.3. Tolerancija kod ciljnih vrsta**

Podnosi se sažetak bilo kakvih znakova netolerancije pripravka koji su zapaženi tijekom ispitivanja, obično s konačnom formulacijom, u ciljnoj životinjskoj vrsti u skladu sa zahtjevima dijela III.a.4.A.4. (neškodljivost za ciljne životinje). Potrebno je navesti ispitivanja, doze kod kojih se javila netolerancija te vrste i pasmine životinja na koje se to odnosi. Potrebno je dostaviti i detaljne podatke o neočekivanim fiziološkim promjenama. U dio 4. dokumentacije uključuju se potpuna izvješća o tim ispitivanjima.

**III.a.3.A.3.4. Reproductivna toksičnost, uključujući razvojnu toksičnost****1. Ispitivanje učinaka na reprodukciju**

Za proizvode namijenjene uporabi na rasplodnim životinjama dostavljaju se ispitivanja neškodljivosti za razmnožavanje u skladu sa smjernicama VICH-a GL43. Ispitivanja reproductivne toksičnosti na laboratorijskim životinjama ne očekuju se za procjenu učinaka na korisnika.

**2. Ispitivanje razvojne toksičnosti**

Pri procjeni učinaka kod ciljne životinjske vrste nisu potrebne studije razvojne toksičnosti za proizvode koji su namijenjeni samo uporabi na neraspodnim životinjama. Za ostale proizvode potrebno je provesti ispitivanje razvojne toksičnosti na najmanje jednoj vrsti, koja može biti ciljna vrsta.

Za procjenu sigurnosti korisnika provodi se standardno ispitivanje razvojne toksičnosti u skladu sa standardnim ispitivanjima na temelju 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**

Provide se ispitivanja genotoksičnog potencijala kako bi se otkrile promjene koje tvar može uzrokovati u genskom materijalu stanica, osim ako je drukčije opravdano. Ispituju se genotoksična svojstva svake tvari koja se prvi put koristi u veterinarsko-medicinskom proizvodu.

**▼ M1**

Na djelatnim tvarima obično se provodi standardni niz ispitivanja genotoksičnosti u skladu sa standardnim ispitivanjima na temelju utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH-a GL23 i ispitivanja OECD-a).

**III.a.3.A.3.6. Karcinogenost**

Odluka o tome je li obvezno ispitivanje karcinogenosti ovisi o rezultatima ispitivanja genotoksičnosti, odnosa strukture-aktivnosti i rezultata ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza koji bi mogli pokazati potencijal za hiperplastične/neoplastične promjene.

Potrebno je razmotriti sve poznate mehanizme toksičnosti kod pojedinih vrsta i sve razlike u metabolizmu između vrsta korištenih u ispitivanju, ciljnih životinjskih vrsta i čovjeka.

Ispitivanje karcinogenosti provodi se u skladu sa standardnim ispitivanjima na temelju utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH-a GL28 i ispitivanja OECD-a).

**III.a.3.A.3.7. Izuzeća**

Ako je veterinarsko-medicinski proizvod namijenjen lokalnoj primjeni, kod ciljne životinjske vrste istražuje se sistemska apsorpcija. Ako se dokaže da je sistemska apsorpcija zanemariva, moguće je izostaviti ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, ispitivanja razvojne toksičnosti i ispitivanja karcinogenosti, osim:

- (a) ako se u predviđenim uvjetima uporabe očekuje da životinja veterinarsko-medicinski proizvod prima oralno; ili
- (b) ako se u predviđenim uvjetima uporabe očekuje oralna izloženost korisnika veterinarsko-medicinskom proizvodu.

**III.a.3.A.4. Ostali zahtjevi****III.a.3.A.4.1. Posebna ispitivanja**

Za posebne skupine tvari ili ako učinci koji su zamijećeni tijekom ispitivanja ponovljenih doza u životinja uključuju promjene koje su indikativne za, na primjer, imunogenost, imunitoksičnost, neurotoksičnost ili endokrinu disfunkciju, moraju se provesti daljnja ispitivanja, na primjer, ispitivanja senzibilizacije ili ispitivanja odgođene neurotoksičnosti. Ovisno o prirodi proizvoda, može biti nužno provesti dodatna ispitivanja kako bi se ocijenio osnovni mehanizam toksičnog učinka ili potencijal iritacije.

Za proizvode kod kojih može doći do izloženosti kože i očiju potrebno je dostaviti ispitivanja nadraživanja i preosjetljivosti. Ta se ispitivanja obično provode s konačnom formulacijom.

Pri osmišljavanju takvih ispitivanja i ocjeni njihovih rezultata u obzir se uzimaju stupanj znanstvenih spoznaja i utvrđene smjernice.

▼ **M1****III.a.3.A.4.2. Opažanja kod ljudi**

Potrebno je navesti informacije o tome koriste li se farmakološki djelatne tvari veterinarsko-medicinskog proizvoda kao lijekovi za humanu primjenu; u tom slučaju potrebno je prikupiti sve učinke iz objavljenih ispitivanja koji su do tada opaženi kod ljudi (uključujući nuspojave) i njihove uzroke, u mjeri u kojoj bi mogli biti važni za procjenu neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda; ako se sastojci veterinarsko-medicinskog proizvoda sami ne upotrebljavaju ili se više ne upotrebljavaju kao lijekovi za humanu primjenu iz sigurnosnih razloga, potrebno je navesti te razloge ako su javno dostupni.

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

Zahtjevi za podatke navedeni u ovoj točki povezani su s antibakterijskim tvarima i možda nisu primjenjivi na druge vrste antimikrobnih tvari (odnosno antiviralna sredstva, antimikotike i antiprotozoike); za tvari osim antibakterijskih za koje je postojanje antimikrobne rezistencije već utvrđeno isti se zahtjevi mogu ispuniti, ako je primjenjivo.

Potrebno je navesti podatke o potencijalnoj pojavi rezistentnih bakterija ili rezistentnih mutacija koje bi mogle utjecati na zdravlje ljudi i koje su povezane s uporabom veterinarsko-medicinskih proizvoda. U tom je pogledu posebno važan mehanizam razvoja i selekcije takve rezistencije. Ako je potrebno, predlažu se mjere za ograničavanje razvoja rezistencije zbog predviđene uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Podaci o rezistenciji relevantnoj za kliničku uporabu proizvoda na ciljnim životinjama rješavaju se u skladu s dijelom III.a.4.A.2. Prema potrebi se navodi upućivanje na podatke iz dijela III.a.4.A.2.

1. Za životinje koje se koriste za proizvodnju hrane procjena rizika odnosi se na:
  - (a) identifikaciju rezistentnih bakterija ili rezistentnih mutacija koje bi se mogle povezati s ljudskim bolestima (zoonotske i/ili komenzalne bakterije) i koje se primjenjuju uporabom antimikrobnog veterinarsko-medicinskog proizvoda na ciljnim životinjama (identifikacija opasnosti);
  - (b) vjerojatnost širenja identificiranih opasnosti s ciljne životinjske vrste kao posljedica uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda u pitanju;
  - (c) vjerojatnost naknadnog izlaganja ljudi identificiranim opasnostima putem hrane ili izravnim dodiranjem i posljedice toga (štetni učinci) na ljudsko zdravlje. Smjernice su dostupne u sklopu smjernica VICH-a GL27 i smjernica EU-a.
2. Za kućne ljubimce razmatranje rizika za ljudsko ili javno zdravlje odnosi se na:
  - (a) identifikaciju rezistentnih bakterija ili rezistentnih mutacija koje bi se mogle povezati s ljudskim bolestima i koje se primjenjuju uporabom antimikrobnog veterinarsko-medicinskog proizvoda na ciljnim životinjama;

▼ **M1**

(b) procjenu izloženosti zoonotskim i komenzalnim bakterijama kod ciljne životinjske vrste na temelju uvjeta uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda u pitanju;

(c) razmatranje naknadnog izlaganja ljudi antimikrobnoj rezistenciji i posljedice toga na ljudsko zdravlje.

3. Potrebno je razmotriti rezistenciju u okolini.

#### III.a.3.A.5. **Sigurnost korisnika**

Ovaj odjeljak o sigurnosti korisnika uključuje procjenu učinaka koji su ustanovljeni u dijelovima od III.a.3.A do III.a.3.A.4., koji te učinke povezuju s vrstom i trajanjem izlaganja ljudi proizvodu, radi formuliranja primjerenih upozorenja za korisnike i ostalih mjera upravljanja rizikom.

Sigurnost korisnika rješava se u skladu sa smjernicama Odbora za veterinarsko-medicinske proizvode.

#### III.a.3.A.6. **Procjena rizika za okoliš**

##### III.a.3.A.6.1. **Procjena rizika koji za okoliš predstavljaju veterinarsko-medicinski proizvodi koji ne sadržavaju genetski modificirane organizme niti se od njih sastoje**

1. Procjena rizika za okoliš provodi se radi procjene mogućih štetnih učinaka koje uporaba veterinarsko-medicinskog proizvoda može uzrokovati za okoliš i radi utvrđivanja rizika od takvih učinaka. U procjeni se navode i sve mjere opreza koje mogu biti potrebne za smanjenje tog rizika.

2. Ta procjena sastoji se od dvije faze. Prva faza procjene obavlja se uvijek. Pojednosti o procjeni pružaju se u skladu sa smjernicama koje objavljuje Agencija. U njoj se navodi potencijalno izlaganje okoliša proizvodu i razina rizika povezanog sa svakim takvim izlaganjem uzimajući u obzir posebno sljedeće stavke:

(a) ciljne životinjske vrste i predloženi način uporabe;

(b) način primjene proizvoda, a posebno opseg u kojem bi proizvod mogao izravno ući u ekosustave;

(c) moguće izlučivanje proizvoda, njegovih djelatnih tvari ili relevantnih metabolita u okoliš putem liječenih životinja; postojanost u tim izlučevinama;

(d) zbrinjavanje neupotrijebljenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili drugog otpada.

3. U drugoj se fazi provode daljnja specifična istraživanja o zadržavanju proizvoda i njegovim učincima na pojedine ekosustave u skladu sa smjernicama koje objavljuje Agencija. U obzir se uzima opseg izlaganja okoliša proizvodu te dostupne informacije o fizikalnim/kemijskim, farmakološkim i/ili toksikološkim svojstvima dotičnih tvari, uključujući metabolite u slučaju utvrđenog rizika, koje su prikupljene tijekom ostalih ispitivanja provedenih u skladu s ovom Uredbom.

▼ **M1**

Za proizvode namijenjene vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane, postojane, bioakumulativne i otrovne ili vrlo postojane i vrlo bioakumulativne tvari klasificiraju se u skladu s kriterijima iz Priloga XIII. Uredbi REACH i procjenjuju se u skladu sa smjernicama za procjenu postojanih, bioakumulativnih i otrovnih te vrlo postojanih i vrlo bioakumulativnih tvari u veterinarsko-medicinskim proizvodima koje objavljuje Agencija.

### III.a.3.A.6.2. Procjena rizika koji za okoliš predstavljaju veterinarsko-medicinski proizvodi koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje

1. U slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje uz zahtjev se moraju priložiti i dokumenti koji su obvezni na temelju članka 2. i dijela C. Direktive 2001/18/EZ.
2. Potrebno je precizno procijeniti potencijalne štetne učinke na ljudsko zdravlje i okoliš u pojedinom slučaju, do kojih može doći prijenosom gena iz genetski modificiranih organizama na druge organizme ili koji mogu proizaći iz genetskih modifikacija. Cilj je takve procjene rizika za okoliš identificirati i ocijeniti potencijalne izravne i neizravne, trenutne ili odgođene štetne učinke genetski modificiranih organizama na ljudsko zdravlje i okoliš (uključujući biljke i životinje) i ona se provodi u skladu s načelima iz Priloga II. Direktivi 2001/18/EZ.

### III.a.3.B. Ispitivanja na rezidue

1. Za potrebe ove točke primjenjuju se definicije iz Uredbe (EZ) br. 470/2009.
2. Svrha proučavanja deplecije rezidua iz jestivog tkiva ili jaja, mlijeka i meda (voska, ako je prikladno) dobivenih iz liječenih životinja jest odrediti pod kojim uvjetima i u kojem opsegu rezidue mogu opstati u prehrambenim proizvodima proizvedenima od tih životinja. Nadalje, na temelju ispitivanja mora biti moguće odrediti razdoblje karencije.
3. U slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda namijenjenih uporabi na životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, u dokumentaciji o reziduama navodi se:
  - (a) do koje mjere i koliko dugo rezidue veterinarsko-medicinskog proizvoda ili njegovi metaboliti opstaju u jestivim tkivima liječene životinje ili u mlijeku, jajima i/ili medu (vosku, ako je prikladno) dobivenima od takvih životinja;
  - (b) da je moguće utvrditi realna razdoblja karencije kojih se moguće pridržavati u praktičnim uvjetima uzgoja radi sprečavanja bilo kakvih rizika za zdravlje potrošača prehrambenih proizvoda dobivenih od liječenih životinja;
  - (c) da su analitičke metode korištene u ispitivanju o depleciji rezidua primjereno validirane kako bi se moglo jamčiti da su podneseni podaci o reziduama prikladni za utvrđivanje razdoblja karencije.



▼ **M1****III.a.3.B.1. Identifikacija proizvoda**

Mora se provesti identifikacija veterinarsko-medicinskog proizvoda odnosno veterinarsko-medicinskih proizvoda korištenih u ispitivanju, uključujući:

- (a) sastav;
- (b) rezultate fizikalnih i kemijskih ispitivanja (potencija i čistoća) za odgovarajuću seriju ili serije;
- (c) identifikaciju serije.

**III.a.3.B.2. Delecija rezidua**

1. Svrha tih ispitivanja, kojima se mjeri stopa delecije rezidua u ciljnu životinju nakon zadnje primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda, jest omogućiti određivanje razdoblja karencije koja su potrebna kako bi se osiguralo da u prehrambenim proizvodima koji se dobivaju od liječenih životinja nema rezidua koje mogu predstavljati opasnost za potrošače.
2. Izvještava se o trenutačnom statusu najveće dopuštene količine rezidua za sastavnice veterinarsko-medicinskog proizvoda u relevantnoj ciljnoj vrsti.
3. Razine prisutnih rezidua utvrđuju se za dovoljan broj intervala nakon što su ispitivane životinje primile konačnu dozu veterinarsko-medicinskog proizvoda. Ispitivanja na sisavcima i pticama provode se u skladu sa smjericama VICH-a GL48 i ostalim relevantnim smjericama. Ispitivanja meda na rezidue provode se u skladu sa smjericama VICH-a GL56, a studije o deleciji rezidua u akvatičnim vrstama u skladu sa smjericama VICH-a GL57.
4. Razlog za predloženo razdoblje karencije obrazlaže se na temelju evaluacije.

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

1. Studija (studije) o deleciji rezidua, analitičke metode korištene u ispitivanjima o deleciji rezidua i postupak njihove validacije moraju biti u skladu sa smjericama VICH-a GL49.
2. Prikladnost predložene analitičke metode ocjenjuje se u pogledu znanstvenih i tehničkih saznanja dostupnih u vrijeme podnošenja zahtjeva.

**III.a.4. Dio 4.: Dokumentacija o djelotvornosti (preklinička ispitivanja i klinička ispitivanja)****III.a.4.A. Preklinička ispitivanja**

Cilj je prekliničkih ispitivanja istražiti neškodljivost i djelotvornost proizvoda za ciljnu životinju te su ona nužna kako bi se ustanovili farmakološko djelovanje, farmakokinetička svojstva, doza i učestalost doziranja, rezistencija (ako je primjenjivo) i tolerancija ciljne životinje na proizvod.

**III.a.4.A.1. Farmakologija****III.a.4.A.1.1. Farmakodinamika**

1. Potrebno je opisati farmakodinamičke učinke djelatnih tvari sadržanih u veterinarsko-medicinskom proizvodu.

▼ **M1**

2. Potrebno je primjereno opisati način djelovanja i farmakološke učinke na kojima se temelji ustaljena preporučena primjena, uključujući sekundarne učinke (ako postoje). Općenito je potrebno proučiti učinke na glavne tjelesne funkcije. Rezultati se izražavaju kvantitativno (uporabom, primjerice, krivulja učinka ovisno o dozi, krivulja učinka tijekom vremena itd.) te, kad god je to moguće, u usporedbi s tvari čije je djelovanje dobro poznato. Ako se navodi da djelatna tvar ima snažnije djelovanje, razlika se mora dokazati i biti statistički značajna.
3. Istražuje se svaki učinak drugih svojstava proizvoda (poput puta primjene ili formulacije) na farmakološko djelovanje djelatne tvari.
4. Eksperimentalne tehnike, osim ako je riječ o standardnim postupcima, moraju biti opisane dovoljno detaljno da bi se mogle ponoviti i da bi se mogla dokazati njihova valjanost. Rezultati pokusa navode se jasno i predstavljaju se rezultati svih statističkih usporedbi.
5. Mora se istražiti i svaka kvantitativna promjena učinaka koja je rezultat ponovljene primjene tvari, osim ako su navedeni odgovarajući protuargumenti.

III.a.4.A.1.2. **Farmakokinetika**

1. U kontekstu procjene neškodljivosti i djelotvornosti veterinarsko-medicinskog proizvoda za ciljnu životinjsku vrstu nužno je navesti osnovne farmakokinetičke podatke o djelatnoj tvari, posebno ako je riječ o novoj tvari ili formulaciji.
2. Ciljevi farmakokinetičkih ispitivanja kod ciljnih životinjskih vrsta mogu se podijeliti u četiri glavna područja:
  - (a) opis osnovnih farmakokinetičkih svojstava (odnosno apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja) djelatne tvari u formulaciji;
  - (b) za istraživanje odnosa između režima doziranja, koncentracije u plazmi i tkivu tijekom vremena te farmakoloških, terapijskih i toksičnih učinaka;
  - (c) ako je primjenjivo, usporedba farmakokinetičkih parametara između različitih ciljnih vrsta i istraživanje mogućih razlika između vrsta koje utječu na neškodljivost za ciljnu životinjsku vrstu i djelotvornost veterinarsko-medicinskog proizvoda;
  - (d) prema potrebi, usporedba bioraspoloživosti kako bi se potaknuo prijenos informacija o neškodljivosti i djelotvornosti među različitim proizvodima, farmaceutskim oblicima, jačinama ili putevima primjene ili usporedba učinka promjena u proizvodnji ili sastavu, uključujući probne i konačne formulacije.
3. Farmakokinetička ispitivanja u ciljnim životinjskim vrstama u pravilu su potrebna kao dopuna farmakodinamičkim ispitivanjima radi lakšeg uspostavljanja sigurnih i učinkovitih režima doziranja (put i mjesto primjene, doza, učestalost doziranja, broj davanja proizvoda itd.). Dodatna farmakokinetička ispitivanja mogu biti potrebna radi uspostavljanja režima doziranja ovisno o određenim razlikama među populacijama.

▼ **M1**

4. Ako su u skladu s dijelom 3. dokumentacije podnesena farmakokinetička ispitivanja, mogu se navesti upućivanja na njih.

5. Za fiksne kombinacije vidjeti odjeljak IV.

#### III.a.4.A.2. **Razvoj rezistencije i povezani rizici kod životinja**

1. Za relevantne biološke veterinarsko-medicinske proizvode (na primjer, tvari s antimikrobnim i antiparazitskim djelovanjem) navode se informacije o trenutačnoj rezistenciji (ako je primjenjivo) i o potencijalnoj pojavi klinički značajne rezistencije za navedene indikacije kod ciljne životinjske vrste. Ako je moguće, predstavljaju se informacije o mehanizmima rezistencije, molekularnoj genetskoj osnovi rezistencije i stopi prijenosa rezistentnih mutacija. Ako je relevantno, predstavljaju se informacije o korezistenciji i unakrsnoj rezistenciji. Podnositelj zahtjeva predlaže mjere za ograničavanje razvoja klinički značajne rezistencije kod organizama uslijed predviđene uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda.

2. Rezistencija relevantna za rizik kod ljudi navodi se u dijelu 3. dokumentacije. Prema potrebi navodi se upućivanje na podatke iz dijela 3. dokumentacije.

#### III.a.4.A.3. **Utvrđivanje i potvrda doze**

1. Potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke za opravdanje predložene doze, učestalosti doziranja, trajanja liječenja i učestalosti ponovnog liječenja.

2. Za ispitivanja provedena u terenskim uvjetima relevantne informacije dostavljaju se kako je navedeno u kliničkim studijama.

#### III.a.4.A.4. **Tolerancija kod ciljnih životinjskih vrsta**

1. Kod ciljnih životinjskih vrsta mora se istražiti lokalna i sistemska tolerancija veterinarsko-medicinskog proizvoda. Svrha je ispitivanja neškodljivosti za ciljne životinje opisati znakove netolerancije i postaviti odgovarajuću granicu neškodljivosti korištenjem preporučenih puteva primjene. To se može postići povećanjem doze i/ili trajanja liječenja.

2. Izvješća o ispitivanjima moraju sadržavati pojedinosti o svim očekivanim farmakološkim učincima i svim nuspojavama. Ispitivanja neškodljivosti za ciljne životinjske vrste provode se u skladu sa smjernicama VICH-a i relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija. I druga pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja, uz relevantne informacije iz objavljene literature, mogu biti izvor informacija o neškodljivosti za ciljne vrste.

#### III.a.4.B. **Klinička ispitivanja**

##### III.a.4.B.1. **Opća načela**

1. Klinička ispitivanja osmišljavaju se, provode i o njima se izvještava uzimajući pritom u obzir smjernice VICH-a i relevantne smjernice koje objavljuje Agencija. Podaci dobiveni kliničkim ispitivanjima koja su provedena izvan Unije mogu se uzeti u obzir pri procjeni zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet samo ako su podaci dovoljno reprezentativni za stanje u Uniji.

▼ **M1**

2. Podaci dobiveni tijekom pokusa kao što su pokusna ispitivanja/pilot-ispitivanja ili rezultati neeksperimentalnih pristupa moraju se potvrditi podacima dobivenima u uobičajenim terenskim uvjetima, osim ako je drukčije opravdano.
3. Svrha je kliničkih ispitivanja u terenskim uvjetima ispitati neškodljivost i djelotvornost veterinarsko-medicinskog proizvoda za ciljne životinje u uobičajenim uvjetima uzgoja životinja i/ili kao dio dobre veterinarske prakse. Njima se dokazuje učinak veterinarsko-medicinskog proizvoda nakon primjene kod namjeravane ciljne vrste uz predloženi režim doziranja i predložene puteve primjene. Pokus bi trebao biti osmišljen kako bi se dokazale indikacije i trebao bi uzimati u obzir sve kontraindikacije ovisno o vrsti, dobi, pasmini i spolu, upute za uporabu veterinarsko-medicinskog proizvoda te eventualne nuspojave koje može izazvati.
4. Sva veterinarska klinička ispitivanja provode se u skladu s detaljnim protokolom ispitivanja. Za formulacije namijenjene za uporabu u veterinarskim kliničkim ispitivanjima u Uniji potrebno je na oznaci navesti riječi „samo za uporabu u veterinarskim kliničkim ispitivanjima” u istaknutom i neizbrisivom obliku.
5. Osim ako je drukčije opravdano, klinička ispitivanja moraju se provoditi na kontrolnim životinjama (kontrolirana klinička ispitivanja). Rezultati o djelotvornosti novog proizvoda uspoređuju se s onima za ciljnu životinjsku vrstu koja je primala veterinarsko-medicinski proizvod odobren u Uniji koji ima dokazano prihvatljivu razinu djelotvornosti i koji je odobren za predložene indikacije i za uporabu na istoj ciljnoj životinjskoj vrsti, ili s placebom ili sa životinjama koje nisu primale nikakvo liječenje. Potrebno je izvijestiti o svim dobivenim rezultatima, bilo pozitivnima bilo negativnima.
6. U osmišljavanju protokola, analizi i ocjeni kliničkih ispitivanja upotrebljavaju se utvrđena statistička načela u skladu s relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija, a svaki drukčiji pristup mora se opravdati.

**III.a.4.B.2. Dokumentacija**

Dokumentacija o djelotvornosti uključuje svu pretkliničku i kliničku dokumentaciju, bila ona povoljna ili nepovoljna za veterinarsko-medicinske proizvode, kako bi se omogućila cjelovita objektivna ocjena omjera koristi i rizika proizvoda.

**III.a.4.B.2.1. Rezultati pretkliničkih ispitivanja**

Kad god je to moguće, navode se podaci o rezultatima:

- (a) ispitivanja koja pokazuju farmakološko djelovanje;
- (b) ispitivanja koja pokazuju farmakodinamičke mehanizme koji su temelj terapijskog učinka;
- (c) ispitivanja koja pokazuju glavni farmakokinetički profil;
- (d) ispitivanja koja pokazuju neškodljivost za ciljnu životinju;

▼ **M1**

- (e) ispitivanja kojima se utvrđuje i potvrđuje doza (uključujući učestalost doziranja, trajanje liječenja i učestalost ponovnog liječenja);
- (f) ispitivanja i istraživanja rezistencije, ako je primjenjivo.

U slučaju da se tijekom ispitivanja pojave neočekivani rezultati, potrebno ih je dovoljno detaljno opisati. Nadalje, u svim izvješćima o pretkliničkim ispitivanjima navode se sljedeći podaci:

- (a) sažetak;
- (b) protokol ispitivanja;
- (c) detaljni opis ciljeva, osmišljavanja i provedbe koji uključuje korištene metode, aparate i materijale, podatke o vrsti, dobi, težini, spolu, broju, pasmini ili soju životinja, identifikaciju životinja, doze, puteve primjene i raspored davanja proizvoda;
- (d) statistička analiza rezultata;
- (e) objektivan opis dobivenih rezultata sa zaključcima o djelotvornosti i neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda za ciljnu životinju.

Neuključivanje bilo kojih od tih podataka mora se opravdati.

#### III.a.4.B.2.2. **Rezultati kliničkih ispitivanja**

Svaki od istraživača podnosi sve podatke na zasebnim evidencijskim listićima u slučaju pojedinačnog liječenja odnosno na zajedničkim evidencijskim listićima u slučaju skupnog liječenja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora poduzeti sve potrebne mjere kako bi osigurao da se izvorni dokumenti, na kojima se temelje dostavljeni podaci, čuvaju najmanje pet godina nakon isteka odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet.

Potrebno je pripremiti sažeti prikaz svih ispitivanja i njihovih rezultata te u njega unijeti klinička opažanja iz svakog pojedinog kliničkog ispitivanja te posebno navesti sljedeće:

- (a) broj kontrolnih i ispitivanih životinja liječenih bilo pojedinačno bilo skupno, s raščlambom prema vrsti, pasmini ili soju, dobi i spolu;
- (b) broj životinja koje su prijevremeno isključene iz ispitivanja te razloge za njihovo isključivanje;
- (c) u slučaju kontrolnih životinja, potrebno je navesti:
  - i. da nisu bile liječene;
  - ii. da su primale placebo;

▼ **M1**

- iii. da su primale neki drugi veterinarsko-medicinski proizvod koji je odobren u Uniji i koji je pokazao prihvatljivu razinu djelotvornosti te koji je odobren za predloženu indikaciju za uporabu na istoj ciljnoj životinjskoj vrsti; ili
  - iv. da su primale istu djelatnu tvar koja se ispituje u različitoj formulaciji ili drugim putem primjene;
- (d) učestalost uočenih nuspojava;
  - (e) opažanja u pogledu produktivnosti životinja, ako je primjenjivo;
  - (f) pojedinosti o ispitivanim životinjama koje bi mogle biti izložene većoj opasnosti zbog svoje dobi, načina uzgoja ili hranidbe, ili svrhe kojoj su namijenjene, ili o životinjama čije fiziološko ili patološko stanje zahtijeva posebnu pozornost;
  - (g) statističku procjenu rezultata.

Glavni istraživač mora izvući opće zaključke o djelotvornosti i neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda za ciljnu životinju u predloženim uvjetima uporabe, a posebice sve informacije o indikacijama i kontraindikacijama, doziranju i prosječnom trajanju liječenja i, prema potrebi, o svim uočenim međudjelovanjima s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima ili dodacima hrani za životinje te o svim posebnim mjerama opreza koje se moraju poduzeti tijekom liječenja i kod kliničkih znakova predoziranja, ako se uoče.

## ODJELJAK III.b

**ZAHTJEVI ZA IMUNOLOŠKE VETERINARSKO-MEDICINSKE PROIZVODE**

Sljedeći zahtjevi primjenjuju se na imunološke veterinarsko-medicinske proizvode kako su definirani u članku 4. stavku 5., osim ako je drukčije određeno u odjeljku IV.

- III.b.1. ***Dio 1.: Sažetak dokumentacije***  
Vidjeti odjeljak I.
- III.b.2. ***Dio 2.: Dokumentacija o kakvoći (fiziikalno-kemijski, biološki i mikrobiološki podaci)***
  - III.b.2.A. **Opis proizvoda**
    - III.b.2.A.1. **Kvalitativni i kvantitativni sastav**
      - 1. Kvalitativni sastav svih sastojaka imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda znači određivanje ili opis:
        - (a) jedne ili više djelatnih tvari;
        - (b) sastojaka adjuvansa;
        - (c) jednog ili više sastojaka drugih pomoćnih tvari, neovisno o njihovoj vrsti ili upotrijebljenoj količini, uključujući konzervanse, stabilizatore, bojila, pojačivače okusa i arome, markere itd.;
        - (d) pratećim otapalima za rekonstituciju.

▼ **M1**

2. Ti se podaci iz točke 1. dopunjuju svim relevantnim podacima koji se odnose na unutarnje pakiranje i, prema potrebi, vanjsko pakiranje te, ako je to primjereno, njegov način zatvaranja, zajedno s pojedinostima o priboru s kojim se imunološki veterinarsko-medicinski proizvod koristi ili daje i koji se isporučuje s proizvodom. Ako se taj pribor ne isporučuje zajedno s imunološkim veterinarsko-medicinskim proizvodom, potrebno je navesti relevantne informacije o tom priboru ako je to nužno za ocjenu proizvoda.
3. Uobičajena terminologija koja se treba koristiti u opisivanju sastojaka imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda, ne dovodeći u pitanje primjenu ostalih odredbi članka 8., znači:
  - (a) u pogledu tvari koje se nalaze u Europskoj farmakopeji, ili ako to nije slučaj, u farmakopeji jedne od država članica, glavni naziv iz te monografije, koji će biti obavezan za sve takve tvari, s upućivanjem na dotičnu farmakopeju;
  - (b) u pogledu ostalih tvari, međunarodni nezaštićeni naziv (INN) koji preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija, uz koji se može navesti drugi nezaštićeni naziv ili, ako to nije moguće, točna znanstvena oznaka; tvari koje nemaju međunarodni nezaštićeni naziv ni točnu znanstvenu oznaku opisuju se navodeći kako su i od čega pripravljene te se prema potrebi prilažu sve druge relevantne pojedinosti;
  - (c) u pogledu bojila, oznaka s koda „E”, koji im je dodijeljen na temelju Direktive 2009/35/EZ.
4. Kako bi se za sve djelatne tvari imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda pružio kvantitativni sastav, nužno je, kad god je to moguće, navesti broj organizama, specifičan proteinski sastav, masu, broj međunarodnih jedinica (IU) ili jedinica biološke aktivnosti, ili po jedinici doze ili po jedinici volumena, a u pogledu adjuvansa i sastojaka pomoćnih tvari, masu ili volumen svakog od njih, vodeći računa o pojedinostima iz dijela II.b.2.B.
5. Ako je definirana međunarodna jedinica biološke aktivnosti, potrebno ju je koristiti.
6. Jedinice biološke aktivnosti za koje nema objavljenih podataka izražavaju se tako da se osigura nedvosmislenost informacija o aktivnosti sastojaka, na primjer, navodeći količinu kako je određena ispitivanjem titracije ili potencije konačnog proizvoda.
7. Sastav se navodi u obliku minimalnih količina i, prema potrebi, uključuje maksimalne količine.

III.b.2.A.2. **Razvoj proizvoda**

1. Potrebno je pružiti objašnjenje za, ali ne ograničavajući se na:
  - (a) izbor sastava i izbor sastojaka, posebno u vezi s njihovim namjeranim funkcijama i koncentracijama;
  - (b) uključivanje konzervansa u sastav mora biti opravdano;

▼ **M1**

- (c) unutarne pakiranje i prikladnost spremnika i njegova sustava zatvaranja koji se upotrebljava za pohranu i uporabu gotovog proizvoda. Podnosi se ispitivanje međudjelovanja između gotovog proizvoda i primarne ambalaže kad god se rizik takvog međudjelovanja smatra mogućim, posebno kad je riječ o injekcijskim pripravcima;
  - (d) moguće daljnje pakiranje, vanjsko pakiranje, prema potrebi;
  - (e) predložene veličine pakiranja u pogledu predloženog puta primjene, doziranja i ciljne vrste;
  - (f) dotrajalogost u formulaciji kako bi se zajamčilo minimalno djelovanje/udio antigena na kraju roka valjanosti s obrazloženjem;
  - (g) odabir proizvodnog procesa djelatne tvari i gotovog proizvoda;
  - (h) razmatraju se razlike među proizvodnim procesima koji se upotrebljavaju za proizvodnju serija koje su primijenjene u kliničkim ispitivanjima i procesa koji je opisan u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet;
  - (i) ako se preporučuje uporaba pratećeg ispitivanja s gotovim proizvodom (npr. dijagnostički test), navode se relevantne informacije o ispitivanju.
2. Uz to objašnjenje prilažu se znanstveni podaci o razvoju proizvoda.

**III.b.2.B. Opis metode proizvodnje**

1. Opis metode proizvodnje koji se u skladu s člankom 8. prilaže zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mora biti sastavljen tako da pruža zadovoljavajući opis naravi korištenih postupaka, uključujući identifikaciju ključnih faza proizvodnog procesa.
2. Opis procesa proizvodnje uključuje barem:
  - (a) razne faze proizvodnje (uključujući proizvodnju antigena i postupke purifikacije) s priloženim dijagramom toka procesa, tako da se može procijeniti mogućnost ponavljanja proizvodnog postupka te rizici od štetnih učinaka na gotove proizvode, poput mikrobiološke kontaminacije;
  - (b) u slučaju neprekinute proizvodnje, sve pojedinosti o poduzetim mjerama predostrožnosti radi osiguravanja homogenosti i konzistencije svake serije gotovog proizvoda. Navode se informacije o tome kako se definira serija i o predloženim komercijalnim veličinama serije;
  - (c) popis svih tvari i odgovarajućih faza u kojima se koriste, uključujući one koje se tijekom proizvodnje ne mogu povratiti;
  - (d) pojedinosti o mješavinama, s kvantitativnim podacima o svim korištenim tvarima, uključujući primjer reprezentativne proizvodne serije;



▼ **M1**

(e) popis kontrola tijekom proizvodnje, uključujući fazu proizvodnje u kojoj se provode;

(f) za sterilne proizvode, ako se koriste uvjeti sterilizacije koji nisu u farmakopeji, pojedinosti o sterilizacijskim procesima i/ili aseptičnim postupcima koji se u tu svrhu koriste.

3. Potrebno je opisati, dokumentirati i dostaviti rezultate validacije svih metoda kontrole koje se upotrebljavaju u proizvodnom procesu, osim ako je drukčije opravdano. Potrebno je dokazati validaciju ključnih faza proizvodnog procesa i validaciju proizvodnog procesa kao cjeline, uz navođenje rezultata triju uzastopnih serija koje su proizvedene primjenom opisane metode.

### III.b.2.C. **Proizvodnja i kontrola ishodišnih materijala**

1. Za potrebe ovog dijela „ishodišni materijali” znače sve sastavnice korištene u proizvodnji imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda.
2. Komercijalno dostupni gotovi sustavi adjuvansa s oznakom robne marke te mediji za uzgoj koji se upotrebljavaju za proizvodnju djelatne tvari koji se sastoje od više sastavnica smatraju se jednim ishodišnim materijalom. Ipak, potrebno je dostaviti kvalitativni i kvantitativni sastav ako nadležna tijela smatraju da je ta informacija relevantna za kakvoću gotovog proizvoda i eventualne rizike koje bi on mogao predstavljati.
3. Ako se za pripremu tih medija za uzgoj ili sustava adjuvansa upotrebljavaju materijali životinjskog podrijetla, potrebno je navesti životinjsku vrstu i tkivo koje je upotrijebljeno te je potrebno dokazati usklađenost s relevantnim monografijama, uključujući opće monografije i opća poglavlja Europske farmakopeje.
4. Podnositelj zahtjeva dostavlja dokumentaciju kojom dokazuje da ishodišni materijali, uključujući cijepljene sojeve, stanične sojeve, serije seruma i ostale materijale životinjskog podrijetla koji mogu prenositi TSE, i proizvodnja veterinarsko-medicinskog proizvoda ispunjavaju zahtjeve iz Uputa za smjernice o umanjenju rizika prijenosa uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova i veterinarsko-medicinskih proizvoda, kao i zahtjeve iz odgovarajuće monografije Europske farmakopeje. Da bi se dokazala sukladnost, mogu se koristiti potvrde o prikladnosti koje izdaje Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb, uz upućivanje na odgovarajuću monografiju Europske farmakopeje.
5. Dokumentacija obuhvaća specifikacije, informacije o ispitivanjima koja treba provesti radi kontrole kakvoće svih serija ishodišnih materijala i rezultate za jednu seriju za sve korištene sastavnice te se dostavlja u skladu sa zahtjevima ovog dijela.
6. Kako bi se dokazala sukladnost s utvrđenim specifikacijama, prilaže se potvrde o analizi za ishodišne materijale.
7. Bojila u svim slučajevima moraju udovoljavati zahtjevima Direktive 2009/35/EZ.

▼ **M1**

8. Uporaba antibiotika tijekom proizvodnje i uključivanje konzervansa u sastav mora biti opravdano i u skladu s Europskom farmakopejom.
9. Za nove pomoćne tvari, to jest pomoćne tvari koje se prvi put u Uniji koriste u veterinarsko-medicinskom proizvodu ili novim putem primjene, potrebno je osigurati pojedinosti o proizvodnji, karakterizaciju i kontrole, s upućivanjima na njihove sigurnosne podatke, i kliničke i nekliničke. Za bojila se izjave o sukladnosti iz dijela II.2.C2 točaka 3. i 4. smatraju dostatnima.

**III.b.2.C.1. Ishodišni materijali navedeni u farmakopejama**

1. Monografije Europske farmakopeje primjenjuju se na sve ishodišne materijale koji se u njima pojavljuju, osim ako se navede odgovarajuće obrazloženje.
2. U odnosu na ostale tvari, svaka država članica može zahtijevati da se u slučaju proizvoda koji se proizvode na njezinu državnom području poštuje njezina vlastita nacionalna farmakopeja.
3. Umjesto opisa analitičkih metoda može se navesti detaljno upućivanje na dotičnu farmakopeju.
4. U zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet navode se rutinska ispitivanja koja se provode na svakoj seriji ishodišnih materijala. Ako se koriste ispitivanja koja nisu navedena u farmakopeji, potrebno je dostaviti dokaz da ishodišni materijali ispunjavaju zahtjeve te farmakopeje u pogledu kakvoće.
5. U slučajevima kada bi specifikacija ili druge odredbe iz monografije Europske farmakopeje ili iz farmakopeje jedne od država članica mogle biti nedostatne da se osigura kakvoća tvari, nadležna tijela mogu od podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet zatražiti primjerenije specifikacije. Navodna nedostatnost prijavljuje se tijelima koja su odgovorna za dotičnu farmakopeju.

**III.b.2.C.2. Ishodišni materijali koji nisu navedeni u farmakopeji****III.b.2.C.2.1. Ishodišni materijali biološkog podrijetla**

1. Opis se dostavlja u obliku monografije.
2. Proizvodnja cjepiva temelji se na sustavu serija cijepnih sojeva i na utvrđenim staničnim sojevima kad god je to moguće. Za proizvodnju imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda koji se sastoje od seruma potrebno je navesti podrijetlo, opće zdravstveno i imunološko stanje proizvodnih životinja te koristiti definirane skupove izvorišnih materijala.
3. Potrebno je opisati i dokumentirati podrijetlo, uključujući zemljopisnu regiju, te povijest ishodišnih materijala.
4. U slučaju genetski izmijenjenih ishodišnih materijala ta informacija mora sadržavati i podatke kao što su opis ishodišnih stanica ili sojeva, konstrukcija ekspresijskog vektora (naziv, podrijetlo, funkcija replikona, stimulator promotora i drugi regulacijski elementi), kontrola sekvence učinkovito umetnute DNK ili RNK, oligonukleotidna sekvencija plazmidnog vektora u stanicama, plazmid upotrijebljen za kotransfekciju, dodani ili izbrisani geni, biološka svojstva konačnog konstrukta i izraženih gena, broj kopija i genetska stabilnost.

**▼ M1**

5. U slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju ili koji se sastoje od genetski modificiranih organizama (GMO), uz dio zahtjeva o kakvoći potrebno je priložiti dokumente koji su obvezni u skladu s Direktivom 2001/18/EZ.
6. Kod cijepljenih sojeva, uključujući stanične sojeve i sirovi serum za proizvodnju antiseruma, ispituje se identitet i dokazuje se odsutnost stranih agensa u skladu s Europskom farmakopejom.
7. Potrebno je dostaviti informacije o svim tvarima biološkog podrijetla koje se koriste u svim fazama proizvodnog postupka. Te informacije uključuju:
  - (a) pojedinosti o podrijetlu materijala;
  - (b) pojedinosti o svakom primijenjenom postupku prerade, purifikacije i inaktivacije te podatke o validaciji tih procesa i kontrolama tijekom proizvodnje;
  - (c) pojedinosti o svim ispitivanjima koja su u svrhu utvrđivanja kontaminacije provedena na svakoj seriji tvari.
8. Ako se utvrdi ili posumnja na prisutnost nepoželjnih agensa, taj se materijal odbacuje ili obrađuje validiranim tretmanom kako bi se smanjio rizik od prisutnosti. Ako se utvrdi ili posumnja na prisutnost nakon tretmana, taj se materijal koristi samo ako se daljnjom preradom proizvoda osigurava njihova eliminacija i/ili inaktivacija; potrebno je dokazati eliminaciju i/ili inaktivaciju takvih stranih tvari.
9. Ako se koriste stanični sojevi, potrebno je pokazati da su svojstva stanice ostala nepromijenjena sve do najviše razine pasaže koja se koristi za proizvodnju.
10. Za živa atenuirana cjepiva dostavlja se potvrda o stabilnosti svojstava atenuacije cijepljenog soja. Osim ako je s atenuacijom povezano neko specifično svojstvo (npr. genetski marker, toplinska stabilnost), to se obično postiže odsustvom povratka virulencije kod ciljane životinjske vrste.
11. Kada je to potrebno, moraju se dostaviti uzorci biološkog ishodišnog materijala ili reagensa korištenih u postupcima ispitivanja kako bi nadležno tijelo moglo organizirati provođenje kontrolnih ispitivanja.

**III.b.2.C.2.2. Ishodišni materijali koji nisu biološkog podrijetla**

Opis se dostavlja u obliku monografije koja sadržava sljedeće elemente:

- (a) uz naziv ishodišnog materijala koji ispunjava zahtjeve iz dijela III.b.2.A.1. točke 3. navode se svi trgovački ili znanstveni sinonimi;
- (b) opis ishodišnog materijala napisan u skladu s načinom opisa tvari u Europskoj farmakopeji;

▼ **M1**

- (c) funkcija ishodišnog materijala;
- (d) načini identifikacije;
- (e) navode se sve posebne mjere opreza koje mogu biti potrebne tijekom pohrane ishodišnog materijala te, prema potrebi, njegov rok trajanja.

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

1. Dokumentacija sadržava podatke o kontrolnim ispitivanjima, koja se provode u međufazama proizvodnje radi provjere dosljednosti proizvodnog procesa i konačnog proizvoda. Određuju se specifikacije za svako kontrolno ispitivanje te se opisuju analitičke metode. Navodi se validacija kontrolnih ispitivanja za parametre koji se smatraju najvažnijima za proizvodni proces, osim ako je drukčije opravdano.
2. U slučaju inaktiviranih ili detoksiciranih cjepiva inaktivacija ili detoksikacija moraju se provjeravati tijekom svakog proizvodnog ciklusa, i to što prije nakon okončanja procesa inaktivacije ili detoksikacije te nakon neutralizacije, ako do nje dolazi, no prije sljedeće faze proizvodnje.
3. U skladu s odredbama Direktive 2010/63/EU i Europskom konvencijom o zaštiti kralježnjaka koji se koriste u pokusne i druge znanstvene svrhe, ispitivanja se provode postupcima za koje je potreban najmanji broj životinja i koji uzrokuju najmanje boli, patnje, stresa ili trajnih oštećenja. Ako je moguće, zamjensko ispitivanje *in vitro* upotrebljava se kada se njime mogu zamijeniti životinje ili upotrijebiti manji broj životinja ili umanjiti patnja.

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

1. Kod svih ispitivanja načini analize gotovog proizvoda moraju biti opisani dovoljno detaljno da bi se omogućila ocjena kakvoće.
2. Ako se, u slučaju da postoje odgovarajuće monografije, primjenjuju postupci ispitivanja i granične vrijednosti koji su drukčiji od onih navedenih u monografijama Europske farmakopeje ili, ako tamo nisu navedeni, u nacionalnoj farmakopeji jedne od država članica, dostavlja se dokaz da bi gotovi proizvod, da se ispituje u skladu s tim monografijama, ispunjavao zahtjeve u pogledu kakvoće koje ta farmakopeja propisuje za taj farmaceutski oblik. U zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet navode se ispitivanja koja se provode na reprezentativnim uzorcima svake serije gotovog proizvoda. Navodi se učestalost ispitivanja koja se provode na konačnoj količini cjepiva umjesto na njezinoj seriji ili serijama. Granične vrijednosti za puštanje u promet naznačuju se uz obrazloženje. Navodi se validacija kontrolnih ispitivanja koja se provode na gotovom proizvodu.
3. Navode se podaci o određivanju i zamjeni referentnih materijala. Ako se upotrebljavalo više referentnih normi, navodi se povijest kvalifikacija u kojoj je opisan odnos među različitim primijenjenim normama.
4. Ako je dostupan, upotrebljava se kemijski i biološki referentni materijal Europske farmakopeje. Ako se upotrebljavaju ostali referentni pripravci i standardi, moraju se detaljno identificirati i opisati.

**▼ M1**

5. U skladu s odredbama Direktive 2010/63/EU i Europskom konvencijom o zaštiti kralježnjaka koji se koriste u pokusne i druge znanstvene svrhe, ispitivanja se provode postupcima za koje je potreban najmanji broj životinja i koji uzrokuju najmanje boli, patnje, stresa ili trajnih oštećenja. Ako je moguće, zamjensko ispitivanje *in vitro* upotrebljava se kada se njime mogu zamijeniti životinje ili upotrijebiti manji broj životinja ili umanjiti patnja.
6. Opća svojstva gotovog proizvoda  
  
Ispitivanja općih svojstava moraju se, kad god je to primjenjivo, odnositi na izgled i na fizikalna ili kemijska ispitivanja, kao što su provodljivost, pH, viskoznost itd. Za svako od tih svojstava podnositelj zahtjeva mora navesti specifikacije i odgovarajuće granice prihvatljivosti.
7. Identifikacija djelatnih tvari  
  
Ako je potrebno, provodi se posebno ispitivanje identifikacije. Prema potrebi, ispitivanje identifikacije može se kombinirati s ispitivanjem titra ili potencije serije.
8. Titar ili potencija serije  
  
Za svaku se seriju utvrđuje količina djelatne tvari kako bi se pokazalo da svaka serija ima odgovarajuću potenciju ili titar da bi se osigurala njezina neškodljivost i djelotvornost.
9. Identifikacija i analiza adjuvansa  
  
Na gotovom se proizvodu provjerava količina i vrsta adjuvansa i njegovih sastojaka, osim ako je drukčije opravdano.
10. Identifikacija i analiza komponenti pomoćnih tvari  
  
Ako je nužno, za pomoćne tvari potrebno je provesti barem ispitivanje identifikacije.  
  
Za konzervanse se obvezno mora provesti ispitivanje gornje i donje granice. Za sve druge komponente pomoćnih tvari koje bi mogle izazvati nuspojave obvezno se mora provesti ispitivanje gornje granice.
11. Ispitivanje sterilnosti i čistoće  
  
Potrebno je dokazati neprisutnost stranih agensa (bakterije, mikoplazme, gljivice i bakterijski endotoksini, prema potrebi) za proizvode za parenteralnu primjenu u skladu s Europskom farmakopejom. Za netekuće proizvode koji nisu za parenteralnu primjenu može biti prihvatljiva sukladnost s najvećom granicom biološkog opterećenja umjesto ispitivanja sterilnosti, ako je na odgovarajući način opravdana.  
  
Provode se primjerena ispitivanja za dokazivanje odsutnosti kontaminacije stranim agensima ili drugim tvarima, u skladu s prirodom imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda, načinom i uvjetima proizvodnje. Primjenjuje se pristup za dokazivanje odsutnosti stranih agensa na temelju rizika kako je opisano u Europskoj farmakopeji.

**▼ M1**

## 12. Rezidualna vlaga

U svakoj se seriji liofiliziranog proizvoda ispituje rezidualna vlaga.

## 13. Obujam punjenja

Potrebno je provesti odgovarajuća ispitivanja za određivanje ispravnog obujma punjenja.

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

Kako bi se osiguralo da je kakvoća proizvoda ujednačena među serijama i dokazala usklađenost sa specifikacijama, potrebno je sastaviti potpuni protokol triju uzastopnih serija reprezentativnih za rutinsku proizvodnju s rezultatima svih ispitivanja koja se provode tijekom proizvodnje, kao i na gotovom proizvodu. Podatke o ujednačenosti dobivene iz kombiniranih proizvoda moguće je koristiti za derivate proizvoda koji sadržavaju jednu ili više istih komponenti.

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

## 1. Ispitivanja stabilnosti obuhvaćaju stabilnost djelatne tvari i gotovog proizvoda, uključujući otapala, prema potrebi.

## 2. Potrebno je predati opis provedenih ispitivanja kojima se potkrepljuju rok valjanosti, preporučeni uvjeti pohrane i specifikacije na kraju roka valjanosti koje su predložene za djelatnu tvar i gotovi proizvod. Ta se ispitivanja uvijek izvode kao studije u stvarnom vremenu.

Ako se pohranjuju međuproizvodi dobiveni u raznim fazama proizvodnog procesa, predviđeni uvjeti i trajanje pohrane obrazlažu se na odgovarajući način na temelju dostupnih podataka o stabilnosti.

## 3. Ispitivanja stabilnosti gotovog proizvoda provode se na barem tri reprezentativne serije proizvedene u skladu s opisanim postupkom proizvodnje i na proizvodima koji su pohranjeni u konačnom spremniku/konačnim spremnicima; ta ispitivanja uključuju ispitivanja biološke i fizikalno-kemijske stabilnosti gotovog proizvoda u pravilnim vremenskim razmacima do tri mjeseca nakon navedenog kraja roka valjanosti.

## 4. Zaključci sadržavaju rezultate analiza koji opravdavaju predloženi rok valjanosti u svim predloženim uvjetima pohrane. Rezultati dobiveni ispitivanjem stabilnosti uzimaju se u obzir pri definiranju odgovarajuće formulacije i specifikacija za puštanje u promet kako bi se osigurala sukladnost proizvoda s navedenim rokom valjanosti.

## 5. U slučaju proizvoda koji se koriste u hrani za životinje, prema potrebi daju se i informacije o roku valjanosti proizvoda pri različitim fazama umješavanja, kada se umješava u skladu s preporučenim uputama.

## 6. Ako je za gotov proizvod prije primjene potrebna rekonstitucija ili se daje u vodi za piće, potrebno je priložiti pojednosti o predloženom roku valjanosti za proizvod koji je rekonstituiran u skladu s preporukama. Podnose se i podaci koji potkrepljuju predloženi rok valjanosti za rekonstituirani proizvod.

**▼ M1**

7. Podatke o stabilnosti dobivene iz kombiniranih proizvoda moguće je koristiti uz odgovarajuće obrazloženje za derivate proizvoda koji sadržavaju jednu ili više istih komponenti.
8. U slučaju spremnika s višestrukim dozama prema potrebi se dostavljaju podaci o stabilnosti kako bi se opravdao rok valjanosti proizvoda nakon otvaranja te se definiraju specifikacije roka valjanosti za tijek uporabe.
9. Potrebno je dokazati učinkovitost bilo kojeg sustava konzerviranja.
10. Mogu biti dostatne informacije o učinkovitosti konzervansa u drugim sličnim imunološkim veterinarsko-medicinskim proizvodima istog proizvođača.
11. Ako se djelatne tvari pohranjuju, predviđeni uvjeti i trajanje pohrane definiraju se na temelju podataka o stabilnosti. Ti se podaci mogu dobiti ispitivanjem samih djelatnih tvari ili odgovarajućim ispitivanjem gotovog proizvoda.

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

U dokumentaciju mogu biti uključene informacije koje se odnose na kakvoću imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda koje nisu obuhvaćene ovim odjeljkom.

**III.b.3. Dio 3.: Dokumentacija o neškodljivosti (ispitivanja neškodljivosti i ispitivanja narezidue)****III.b.3.A. Opći zahtjevi**

1. Dokumentacija o neškodljivosti mora biti prikladna za procjenu:
  - (a) neškodljivosti imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda kada se primjenjuje na ciljnu vrstu i svih nepoželjnih učinaka do kojih može doći u predloženim uvjetima uporabe; ti se nepoželjni učinci procjenjuju u odnosu na potencijalnu korist od proizvoda;
  - (b) za ljude potencijalno štetnih učinaka rezidua veterinarsko-medicinskog proizvoda ili tvari u prehrambenim proizvodima dobivenima od tretiranih životinja;
  - (c) potencijalnih rizika koji mogu potjecati od izlaganja ljudi veterinarsko-medicinskom proizvodu, primjerice tijekom njegova davanja životinji;
  - (d) potencijalnih rizika za okoliš koji proizlaze iz uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda.

**▼ M2**

2. Pretkliničke studije neškodljivosti provode se u skladu sa zahtjevima dobre laboratorijske prakse.

Ispitivanja u kojima se ne primjenjuje dobra laboratorijska praksa mogu se prihvatiti za ispitivanja na neciljnim životinjskim vrstama i ispitivanja u kojima se procjenjuju imunološka, biološka ili genetska svojstva cijepnih sojeva u prikladno kontroliranim uvjetima. Ostala odstupanja moraju se obrazložiti.

**▼ M1**

3. Sva ispitivanja neškodljivosti provode se u skladu s potpuno razmotrenim detaljnim protokolom koji se prije početka ispitivanja bilježi pisanim putem. Dobrobit pokusnih životinja podvrgava se veterinarskom nadzoru i u potpunosti se uzima u obzir tijekom izrade bilo kojeg protokola ispitivanja i tijekom provedbe ispitivanja.

**▼ M1**

4. Moraju postojati pisani, unaprijed utvrđeni sustavni postupci za organizaciju i izvođenje ispitivanja, prikupljanje podataka, dokumentiranje i provjeru ispitivanja neškodljivosti.
5. Klinička ispitivanja (terenska ispitivanja) provode se u skladu s uspostavljenim načelima dobre kliničke prakse. Odstupanja se moraju obrazložiti.
6. Ispitivanja neškodljivosti moraju biti u skladu s relevantnim zahtjevima Europske farmakopeje. Odstupanja se moraju obrazložiti.
7. Ispitivanja neškodljivosti provode se na ciljnim vrstama životinja. Doza koja se treba koristiti je količina proizvoda koji se preporučuje za uporabu, a serija koja se koristi za ispitivanje neškodljivosti uzima se iz serije ili serija koje se proizvode u skladu s postupkom proizvodnje opisanim u dijelu 2. zahtjeva.
8. Za laboratorijska ispitivanja opisana u odjeljcima B.1, B.2 i B.3 doza veterinarsko-medicinskog proizvoda mora sadržavati maksimalni titar, sadržaj antigena ili potenciju. Ako je to nužno, koncentracija antigena može se prilagoditi kako bi se postigla tražena doza.
9. Neškodljivost imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda dokazuje se za svaku kategoriju ciljnih životinjskih vrsta za koje je preporučena njegova uporaba, za svaki preporučeni put i način primjene te uporabom predloženog rasporeda primjene. Može se upotrijebiti scenarij najgoreg slučaja za put i način primjene ako je to znanstveno opravdano.
10. Za imunološke veterinarsko-medicinske proizvode koji se sastoje od živih organizama primjenjuju se posebni zahtjevi iz odjeljka B.6.
11. Podaci i dokumenti koji se prilažu uz zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dostavljaju se u skladu sa zahtjevima za pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja iz dijela III.b.4.B točke 4. i dijela III.b.4.C točke 3.

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

1. Neškodljivost primjene jedne doze

Imunološki veterinarsko-medicinski proizvod primjenjuje se u preporučenoj dozi i prema svakom preporučenom putu i metodi primjene na životinjama svake vrste i relevantne kategorije (npr. minimalna dob, gravidne životinje, kako je prikladno) kojima je namijenjen za uporabu.

Životinje se svakodnevno promatraju i pregledavaju na znakove sistemskih i lokalnih reakcija sve dok se reakcije više ne mogu očekivati, ali u svim slučajevima barem 14 dana nakon primjene. Ako je to primjereno, te studije uključuju detaljne postmortalne makroskopske i mikroskopske preglede mjesta ubrizgavanja. Zapišu se i drugi objektivni kriteriji procjene, poput rektalne temperature i mjerenja proizvodnosti.

Ova studija može biti dio studije ponovljene doze koja se zahtijeva na temelju točke 3. ili se može izostaviti ako nalazi studije primjene prekomjerne doze koja se zahtijeva na temelju točke 2. nisu pokazali nikakve bitne znakove sistemske ili lokalne reakcije. Ako je izostavljena, sistemske ili lokalne reakcije iz studije primjene prekomjerne doze uzimaju se kao osnova za opis neškodljivosti proizvoda u sažetku opisa svojstava proizvoda.



**▼ M1**

## 2. Neškodljivost primjene prekomjerne doze

Ispitivanje na prekomjerno doziranje obavlja se samo na živim imunološkim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

Prekomjerno doziranje imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda, koje obično obuhvaća 10 doza, primjenjuje se svakim od preporučenih puteva i načina primjene na životinjama koje su najosjetljivija kategorija ciljne vrste životinja osim ako je opravdana selekcija najosjetljivijeg među nekoliko sličnih puteva primjene. U slučaju imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda koji se daju injekcijom, doze te putevi i načini primjene izabiru se na način da se u obzir uzima maksimalni volumen koji se može primijeniti kao jedna injekcija.

Životinje se svakodnevno promatraju i pregledavaju barem 14 dana nakon primjene na znakove sistemskih i lokalnih reakcija. Zapisuju se i drugi kriteriji procjene, poput rektalne temperature i mjerenja proizvodnosti.

Ako je to primjereno, te studije uključuju detaljne postmortalne makroskopske i mikroskopske preglede mjesta ubrizgavanja ako to nije obavljeno na temelju točke 1.

## 3. Neškodljivost ponovljene primjene jedne doze

U slučaju imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda koji se trebaju primijeniti više od jednom kao dio osnovnog programa primjene, potrebna je studija ponovljene primjene jedne doze kako bi se otkrili svi štetni učinci koji su rezultat takve primjene.

Ta se pretraga provodi na najosjetljivijim kategorijama ciljnih vrsta životinja (poput određenih pasmina, dobnih skupina) korištenjem svakog preporučenog puta i načina primjene.

Broj primjena ne smije biti manji od maksimalnog preporučenog broja; za cjepiva se uzima u obzir broj primjena za primarno cijepjenje i prvo naknadno cijepjenje.

Vrijeme između primjena može biti kraće od vremena navedenog u sažetku opisa svojstava proizvoda. Odabrano vrijeme potrebno je obrazložiti u pogledu predloženih uvjeta uporabe.

Životinje se svakodnevno promatraju i pregledavaju barem 14 dana nakon posljednje primjene na znakove sistemskih i lokalnih reakcija. Zapisuju se i drugi objektivni kriteriji procjene, poput rektalne temperature i mjerenja proizvodnosti.

## 4. Ispitivanje reproduksijske funkcije

Ispitivanje reproduksijske funkcije uzima se u obzir kada je imunološki veterinarski proizvod namijenjen za uporabu ili kada se može upotrijebiti kod gravidnih životinja ili ptica nesilica i kada podaci ukazuju na to da ishodišni materijal iz kojeg je proizvod potekao može predstavljati potencijalni faktor rizika.

Reproduksijska funkcija mužjaka te negravidnih i gravidnih ženki istražuje se na temelju preporučene doze i najosjetljivijeg puta i načina primjene.

▼ **M1**

Za imunološke veterinarsko-medicinske proizvode koji se preporučuju za uporabu kod gravidnih životinja provodi se ispitivanje reproduktivne funkcije radi razmatranja neškodljivosti primjene tijekom cijelog razdoblja gestacije ili tijekom određenog razdoblja gestacije uzimajući u obzir predviđenu primjenu proizvoda.

Razdoblje promatranja produljuje se do porođaja kako bi se ispitali mogući štetni učinci na potomstvo, uključujući teratogene i abortivne učinke.

Te studije mogu činiti dio ispitivanja neškodljivosti opisanih u točkama 1., 2., 3. ili terenskih ispitivanja predviđenih odjeljkom III.b.3.C.

## 5. Pregled imunoloških funkcija

Ako imunološki veterinarsko-medicinski proizvod može nepoželjno utjecati na imunosni odgovor cijepljene životinje ili njezina potomstva, provode se prikladna ispitivanja imunološke funkcije.

## 6. Posebni zahtjevi za živa cjepiva

## 1. Prenošenje cijepnog soja

Prenošenje cijepnog soja s cijepljenih na necijepljene ciljne životinje istražuje se uporabom preporučenih puteva primjene koji najvjerojatnije mogu završiti prenošenjem cijepnog soja. Osim toga, može biti potrebno istražiti prenošenje na neciljne životinjske vrste koje bi mogle biti vrlo podložne živom cijepnom soju. Navode se procjena broja prenošenja sa životinje na životinju do kojeg će vjerojatno doći u uobičajenim uvjetima uporabe i potencijalne posljedice.

## 2. Širenje u tijelu cijepljene životinje

Izmet, mokraću, mlijeko, jaja, izlučevine iz usta i nosa te druge izlučevine potrebno je ispitati na prisutnost organizma, ako je to prikladno. Osim toga, moguća je potreba za provođenje studija o širenju cijepnog soja u tijelu, uz posvećivanje posebne pozornosti na predilekcijska mjesta za umnažanje organizma. U slučaju živih cjepiva za zoonoze u smislu Direktive 2003/99/EZ Europskog parlamenta i Vijeća koja će se primijeniti na životinje koje se koriste za proizvodnju hrane, pri provedbi tih studija posebno se uzima u obzir postojanost organizma na mjestu uboda.

## 3. Povećanje virulencije

Povećanje ili povratak virulencije istražuje se na temelju matičnog cijepnog soja. Ako matični cijepni soj nije dostupan u dostatnoj količini, tada se istražuje cijepni soj s najnižom pasażom korišten za proizvodnju. Potrebno je opravdati uporabu druge mogućnosti pasaže. Inicijalno se cijepljenje provodi putem i načinom primjene za koji je najvjerojatnije da će dovesti do povećanja virulencije indikativnog za povratak na virulenciju. Serijske pasaže u ciljnim se životinjama odvijaju kroz pet skupina životinja, osim ako se opravda uporaba više pasaža ili ako organizam iz ispitivane životinje iščezne ranije. Ako se organizam ne uspije primjereno umnažati, na ciljnoj vrsti provodi se koliko je god moguće više pasaža.

**▼ M1**

4. Biološka svojstva cijepnog soja
- Moguća je potreba za drugim ispitivanjima kojima bi se na najprecizniji mogući način odredila intrinzična biološka svojstva cijepnog soja (npr. neurotropizam).

Za cjepiva koja sadržavaju žive genetski modificirane organizme, ako je proizvod stranog gena ugrađen u soj kao građevni protein, potrebno je razmotriti rizik od promjene tropizma ili virulencije soja i, prema potrebi, provesti posebna ispitivanja.

5. Rekombinacija ili genomska preraspodjela sojeva
- Procjenjuje se vjerojatnost rekombinacije ili genomske preraspodjele s terenskim ili drugim sojevima i razmatraju se posljedice tih procesa.

7. Sigurnost korisnika

Ovaj odjeljak uključuje raspravu o učincima koji su ustanovljeni u dijelovima od III.b.3.A. do III.b.3.B., koji te učinke povezuju s vrstom i trajanjem izlaganja ljudi proizvodu, radi formuliranja primjerenih upozorenja za korisnike i ostalih mjera upravljanja rizikom.

Sigurnost korisnika razmatra se u skladu s relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija.

8. Međudjelovanja

Ako u sažetku opisa svojstava proizvoda postoji izjava o podudarnosti s ostalim veterinarsko-medicinskim proizvodima, potrebno je istražiti neškodljivost spoja. Opisuju se i sva druga poznata međudjelovanja s veterinarsko-medicinskim proizvodima.

**III.b.3.C. Klinička ispitivanja**

Osim ako je drukčije opravdano, rezultati pretkliničkih ispitivanja trebaju biti nadopunjeni podacima iz kliničkih ispitivanja, uporabom serija koje su reprezentativne za postupak proizvodnje opisan u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet. U istim kliničkim ispitivanjima mogu biti istraženi i neškodljivost i djelotvornost.

**III.b.3.D. Procjena rizika za okoliš**

1. Procjena rizika za okoliš provodi se radi procjene mogućih štetnih učinaka koje uporaba veterinarsko-medicinskog proizvoda može uzrokovati za okoliš i radi utvrđivanja rizika od takvih učinaka. U procjeni se navode i sve mjere opreza koje mogu biti potrebne za smanjenje tog rizika.

2. Ta procjena sastoji se od dvije faze. Prva faza procjene obavlja se uvijek. Pojednostiti o procjeni pružaju se u skladu sa smjernicama koje objavljuje Agencija. U njoj se navodi potencijalno izlaganje okoliša proizvodu i razina rizika povezanog sa svakim takvim izlaganjem uzimajući u obzir posebno sljedeće stavke:

(a) ciljne životinjske vrste i predloženi način uporabe;

(b) put i način primjene proizvoda, a posebno količinu u kojoj bi proizvod mogao izravno ući u ekosustav;

▼ **M1**

- (c) moguće izlučivanje ili lučenje proizvoda i njegovih djelatnih tvari u okoliš preko liječenih životinja, postojanost u tim izlučevinama;
- (d) zbrinjavanje neupotrijebljenih ili otpadnih proizvoda.
3. U slučaju živih cijepljenih sojeva koji mogu biti zoonotske prirode procjenjuje se rizik za ljude.
4. Ako zaključci iz prve faze ukazuju na mogući značajan rizik proizvoda za okoliš, podnositelj zahtjeva nastavlja s drugom fazom i procjenjuje potencijalne rizike koje bi veterinarsko-medicinski proizvod mogao predstavljati za okoliš. Prema potrebi provode se dodatna ispitivanja o utjecaju proizvoda (tlo, voda, zrak, vodeni sustavi i organizmi koji ne pripadaju ciljnoj skupini).
5. Za cjeviva na bazi DNK posebno je pitanje sigurnosti mogući rizik od migracije DNK na spolno tkivo i potencijalni prijenos DNK u zametne stanice cijepljenih ženki i mužjaka te potencijalni prijenos na potomstvo. Podnositelj zahtjeva procjenjuje i objašnjava moguće rizike koje bi takvi imunološki veterinarsko-medicinski proizvodi mogli predstavljati za ljudsko zdravlje i okoliš (uključujući biljke i životinje). Ako se identificiraju mogući rizici, provode se istraživanja učinka cjeviva ovisno o njegovoj uporabi za kućne ljubimce ili životinje koje se upotrebljavaju za proizvodnju hrane kako bi se dobile informacije o njima.
- III.b.3.E. Procjena potrebna za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje**
1. U slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju genetski modificirane organizme (GMO) ili se od njih sastoje, zahtjev treba biti popraćen dokumentima koji se zahtijevaju na temelju članka 2. i dijela C Direktive 2001/18/EZ te posebnih smjernica u vezi s GMO-om.
2. Potrebno je precizno procijeniti potencijalne štetne učinke na ljudsko zdravlje i okoliš u pojedinom slučaju, do kojih može doći prijenosom gena iz genetski modificiranih organizama na druge organizme ili koji mogu proizaći iz genetskih modifikacija. Cilj je takve procjene rizika za okoliš identificirati i ocijeniti potencijalne izravne i neizravne, trenutne ili odgođene štetne učinke genetski modificiranih organizama na ljudsko zdravlje i okoliš (uključujući biljke i životinje) i ona se provodi u skladu s načelima iz Priloga II. Direktivi 2001/18/EZ.
- III.b.3.F. Ispitivanja na rezidue koja treba uvrstiti u pretklinička ispitivanja**
1. Za imunološke veterinarsko-medicinske proizvode najčešće nije nužno provesti ispitivanje na rezidue.
2. Ako se antibiotici, adjuvansi, konzervansi ili bilo koje druge pomoćne tvari upotrebljavaju u proizvodnji imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda namijenjenih za životinje koje se koriste za proizvodnju hrane i/ili ako su oni uključeni u konačnu formulaciju, potrebno je razmotriti mogućnost izlaganja potrošača reziduama u prehrambenim proizvodima dobivenima od tretiranih životinja i usklađenost sa zakonodavstvom o NDK-u. Potrebno je riješiti implikacije u pogledu sigurnosti potrošača koje proizlaze iz potencijalne prisutnosti tih tvari u gotovom proizvodu.

▼ **M1**

3. U slučaju živih cjepiva za već poznate zoonotske bolesti možda će uz ispitivanja širenja biti potrebno utvrđivanje rezidualnih organizama cjepiva na mjestu ubrizgavanja. Ako je to nužno, istražuju se učinci takvih rezidua.
4. Podnosi se prijedlog razdoblja karenције, a o njegovoj adekvatnosti raspravlja se u vezi sa svim provedenim ispitivanjima na rezidue.

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

##### III.b.4.A. **Opći zahtjevi**

1. Moraju se poštovati sljedeći opći zahtjevi:
  - (a) ispitivanja djelotvornosti moraju biti u skladu s općim zahtjevima Europske farmakopeje. Odstupanja se moraju obrazložiti;
  - (b) istraživač mora definirati primarni parametar na temelju kojeg se određuje djelotvornost pri osmišljavanju ispitivanja i ne smije ga promijeniti do dovršetka ispitivanja;
  - (c) planirana statistička analiza mora se detaljno opisati u protokolima ispitivanja;
  - (d) izbor antigena ili cijepnih sojeva opravdava se na temelju epizootioloških podataka;
  - (e) ispitivanja djelotvornosti provedena u laboratoriju moraju biti kontrolirana ispitivanja koja uključuju neliječene kontrolne životinje, osim ako to nije opravdano zbog dobrobiti životinja, a djelotvornost se može dokazati na neki drugi način.
2. Općenito, pretklinička ispitivanja moraju se poduprijeti ispitivanjima provedenima u terenskim uvjetima.
 

Ako pretklinička ispitivanja u potpunosti podupiru tvrdnje iz sažetka opisa svojstava proizvoda, nisu potrebna ispitivanja provedena u terenskim uvjetima.

Osim ako je drukčije opravdano, rezultati pretkliničkih ispitivanja trebaju biti nadopunjeni podacima iz kliničkih ispitivanja, uporabom serija koje su reprezentativne za postupak proizvodnje opisan u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet. U istim kliničkim ispitivanjima mogu biti istraženi i neškodljivost i djelotvornost.
3. Sva ispitivanja potrebno je dovoljno detaljno opisati kako bi ih nadležna tijela mogla pravilno procijeniti. Potrebno je dokazati valjanost svih tehnika koje su primijenjene u ispitivanju.
4. Izvješćuje se o svim dobivenim rezultatima, bili oni povoljni ili nepovoljni:
  - (a) djelotvornost imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda dokazuje se za svaku kategoriju ciljnih životinjskih vrsta za koje je preporučena njegova uporaba, za svaki preporučeni put i način primjene te uporabom predloženog rasporeda primjene. Osim ako je drukčije opravdano, pojava i trajanje imunosti utvrđuju se i potkrepljuju podacima iz ispitivanja;

▼ **M1**

- (b) potrebno je na odgovarajući način procijeniti utjecaj protutijela pasivno stečenih od majke na djelotvornost cjepiva kada se primjenjuju kod životinja u dobi u kojoj je imunitet stečen od majke još prisutan, ako je to primjenjivo;
- (c) potrebno je dokazati učinkovitost svake komponente multivalentnih i kombiniranih imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda. Ako se proizvod preporučuje za primjenu u kombinaciji s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodom ili u isto vrijeme kao on, potrebno je dokazati djelotvornost kombinacije odgovarajućim ispitivanjima. Opisuju se sva druga poznata međudjelovanja sa svim drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima;
- (d) kad god proizvod čini dio programa cijepljenja koji preporučuje podnositelj zahtjeva, potrebno je dokazati potičući ili pojačavajući učinak ili doprinos veterinarskog imunološkog proizvoda učinkovitosti programa kao cjeline;
- (e) doza koja se treba koristiti je količina proizvoda koja se preporučuje za uporabu, a serija koja se koristi za ispitivanje djelotvornosti uzima se iz serije ili serija koje se dobivaju u skladu s procesom proizvodnje opisanim u dijelu 2. zahtjeva;
- (f) za dijagnostičke imunološke veterinarsko-medicinske proizvode koji se primjenjuju na životinjama podnositelj zahtjeva treba naznačiti kako se trebaju tumačiti reakcije na proizvod;
- (g) za cjepiva namijenjena razlikovanju između cijepljenih i zaraženih životinja (cjepiva markeri), ako se tvrdnja o djelotvornosti oslanja na *in vitro* dijagnostičke testove, potrebno je osigurati dovoljno podataka o dijagnostičkim testovima kako bi se omogućila primjerena procjena tvrdnji koje se odnose na značajke markera.

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

1. U načelu se dokazivanje djelotvornosti poduzima u dobro kontroliranim laboratorijskim uvjetima inficiranjem nakon primjene imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda na ciljnoj životinji u preporučenim uvjetima uporabe. Koliko god je to moguće, uvjeti pod kojima se provodi inficiranje trebaju odražavati prirodne uvjete zaraze. Potrebno je dostaviti pojedinosti o soju za inficiranje i njegovu značaju.
2. Za živa cjepiva proizvod koji se upotrebljava za ispitivanje djelotvornosti uzima se iz serije ili serija koje sadržavaju minimalan titar ili potenciju. Za ostale proizvode upotrebljava se proizvod iz serija koje sadržavaju minimalni aktivni sadržaj ili potenciju koja je očekivana na kraju razdoblja valjanosti, osim ako je drukčije opravdano.
3. Ako je to moguće, potrebno je specificirati i dokumentirati imunosni mehanizam (stanični/humoralni, lokalni/opći razredi imunoglobulina) koji se aktivira nakon što se imunološki veterinarsko-medicinski proizvod primijeni preporučenim putem primjene na ciljnim životinjama.
4. Za sva je pretklinička ispitivanja potrebno osigurati sljedeće:
  - (a) sažetak;

▼ **M2**

▼ **M1**

- (c) naziv tijela koje je provelo ispitivanja;
- (d) detaljni protokol pokusa u kojem se daje opis korištenih metoda, uređaja i materijala, pojedinosti poput vrste ili pasmine životinja, kategorije životinja, mjesta nabavljanja, njihovih identifikacijskih podataka i broja, uvjeta pod kojima su bile smještene i hranjene (među ostalim, jesu li te životinje bile nezaražene bilo kojim specifičiranim patogenim organizmima i/ili specifičiranim protutijelima, prirodu i količinu bilo kojih dodataka koji se nalaze u hrani za životinje), doze, puta, programa i datuma primjene, opisa i opravdanja za korištene statističke metode;
- (e) u slučaju kontrolnih životinja, jesu li primile placebo ili nisu uopće liječene;
- (f) u slučaju liječenih životinja i ako je to primjereno, jesu li primile ispitni proizvod ili neki drugi proizvod odobren u Uniji;
- (g) sva općenita i pojedinačna zapažanja i dobivene rezultate (sa srednjim vrijednostima i standardnim odstupanjima), bili oni povoljni ili nepovoljni. Podaci se trebaju dostatno detaljno opisati kako bi se osiguralo da rezultati budu kritički procijenjeni neovisno o tome kako ih je protumačio autor. Neobrađeni se podaci prikazuju u tabličnom obliku. Uz objašnjenja i ilustracije, rezultati mogu biti popraćeni reprodukcijama zapisa, fotomikrografima itd.;
- (h) prirodu, učestalost i trajanje zapaženih nepoželjnih reakcija;
- (i) broj životinja koje su prerano povučene iz ispitivanja i razloge za takvo povlačenje;
- (j) statističke analize rezultata, ako to zahtijeva program ispitivanja, te razlike među podacima;
- (k) pojavu i tijek svih bolesti do kojih je došlo tijekom ispitivanja;
- (l) sve pojedinosti koje se odnose na veterinarsko-medicinske proizvode (osim proizvoda koji je podvrgnut ispitivanju) čija je primjena bila nužna tijekom trajanja ispitivanja;
- (m) sva ostala opažanja i odstupanja od protokola i mogući učinak na rezultate;
- (n) objektivnu raspravu o dobivenim rezultatima iz koje slijede zaključci o neškodljivosti i djelotvornosti proizvoda.

**III.b.4.C. Klinička ispitivanja**

1. Osim ako je drukčije opravdano, rezultati pretkliničkih ispitivanja trebaju biti nadopunjeni podacima iz terenskih ispitivanja, uporabom serija koje su reprezentativne za postupak proizvodnje opisan u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet. U istom terenskom ispitivanju mogu se istražiti i neškodljivost i djelotvornost.
2. Ako se pretkliničkim ispitivanjima ne može potkrijepiti djelotvornost, moguće je prihvatiti samo rezultate terenskih ispitivanja.

**▼ M1**

3. Podaci koji se odnose na terenska ispitivanja trebaju biti dostatno detaljni kako bi se osiguralo donošenje objektivne procjene. Oni uključuju sljedeće:
- (a) sažetak;
  - (b) izjavu o primjeni dobre kliničke prakse;
  - (c) naziv, adresu, funkciju i kvalifikacije glavnog istraživača;
  - (d) mjesto i datum primjene, kôd identiteta koji se može povezati s imenom i adresom vlasnika životinje;
  - (e) pojedinosti o protokolu ispitivanja u kojem se daje opis korištenih načina, uređaja i materijala, pojedinosti poput puta i načina primjene, rasporeda primjene, doze, kategorije životinja, trajanja promatranja, serološke reakcije i svih ostalih ispitivanja koja su se provela na životinjama nakon primjene;
  - (f) u slučaju kontrolnih životinja, jesu li primile placebo, konkurentni proizvod ili nisu bile liječene;
  - (g) identifikaciju liječenih i kontrolnih životinja (skupnu ili pojedinačnu, ovisno o slučaju) poput vrste, pasmine ili sojeva, dobi, težine, spola, fiziološkog statusa;
  - (h) kratak opis načina uzgoja i hranjenja, naznačujući prirodu i količinu bilo kojih dodataka hrani za životinje;
  - (i) sve pojedinosti o zapažanjima, performansama i rezultatima (sa srednjim vrijednostima i standardnim devijacijama); pojedinačni podaci naznačuju se kada su pretrage i mjerenja provedeni na pojedinačnim životinjama;
  - (j) statističke analize rezultata, ako to zahtijeva program ispitivanja, te razlike među podacima;
  - (k) sva zapažanja i rezultate ispitivanja, bili oni povoljni ili nepovoljni, s cjelovitom izjavom o zapažanjima i rezultatima objektivnih ispitivanja aktivnosti potrebnih za procjenu proizvoda; korištene tehnike moraju se specificirati i mora se objasniti značaj bilo kakvih varijacija rezultata;
  - (l) učinak na proizvodnost životinja;
  - (m) broj životinja koje su prerano povučene iz ispitivanja i razloge za takvo povlačenje;
  - (n) prirodu, učestalost i trajanje zapaženih nepoželjnih reakcija;
  - (o) pojavu i tijek svih bolesti do kojih je došlo tijekom ispitivanja;



▼ **M1**

- (p) sve pojedinosti koje se odnose na veterinarsko-medicinske proizvode (osim proizvoda koji je podvrgnut ispitivanju) čija je primjena bila nužna prije ili tijekom trajanja ispitivanja proizvoda ili tijekom razdoblja proučavanja; pojedinosti o bilo kakvim zapaženim međudjelovanjima;
- (q) sva ostala opažanja i odstupanja za protokol i mogući učinak na rezultate;
- (r) objektivnu raspravu o dobivenim rezultatima iz koje slijede zaključci o neškodljivosti i djelotvornosti proizvoda.

## ODJELJAK IV.

**UVJETI ZA POSEBNE ZAHTJEVE ZA IZDAVANJE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET****IV.1. Zahtjevi za generičke veterinarsko-medicinske proizvode**

IV.1.1. Zahtjevi koji se temelje na članku 18. (generički veterinarsko-medicinski proizvodi) sadržavaju podatke koji se navode u odjeljku II. dijelovima 1. i 2. ovog Priloga. Ako je potrebno, uključuje se procjena rizika za okoliš u skladu s člankom 18. stavkom 7. Osim toga, dokumentacija mora sadržavati podatke kojima se dokazuje da proizvod ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari i isti farmaceutski oblik kao referentni proizvod; i podatke kojima se dokazuje bioekvivalencija referentnom proizvodu ili opravdanje zašto studije nisu izvedene u skladu s propisanim smjernicama. Svi oralni farmaceutski oblici s neposrednim otpuštanjem smatraju se istim farmaceutskim oblikom.

Za biološke (uključujući imunološke) veterinarsko-medicinske proizvode standardni generički pristup u načelu se ne smatra prikladnim te je potrebno primijeniti hibridni pristup (vidjeti dio IV.2.).

IV.1.2. Za generičke veterinarsko-medicinske proizvode u kritičkim izvješćima stručnjaka o neškodljivosti i djelotvornosti stavlja se poseban naglasak na sljedeće elemente:

- (a) utemeljenost tvrdnje o bioekvivalenciji;
- (b) sažetak nečistoća prisutnih u serijama djelatnih tvari i nečistoća u gotovom proizvodu (i, ako je to relevantno, proizvode raspadanja koji se pojavljuju tijekom čuvanja) zajedno s procjenom tih nečistoća;
- (c) evaluaciju ispitivanja bioekvivalencije ili druge informacije kojima se može potkrijepiti tvrdnja o bioekvivalenciji u skladu s relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija;
- (d) sve dodatne podatke radi prikazivanja jednakovrijednosti svojstava neškodljivosti i djelotvornosti različitih soli, estera ili derivata odobrene djelatne tvari;
- (e) preispitivanje procjene sigurnosnog rizika za korisnika usmjereno na razlike među generičkim i referentnim veterinarsko-medicinskim proizvodima (na primjer, sastav pomoćnih tvari);
- (f) preispitivanje procjene rizika za okoliš, prema potrebi.

▼ **M1**

- IV.1.3. Za zahtjev za generičke veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju antimikrobno sredstvo potrebno je navesti informacije o razini rezistencije u skladu s bibliografskim podacima.
- IV.1.4. Za generički veterinarsko-medicinski proizvod koji sadržava anti-parazitsko sredstvo potrebno je navesti informacije o razini rezistencije u skladu s bibliografskim podacima.
- IV.1.5. Za generičke veterinarsko-medicinske proizvode namijenjene za put primjene u mišić, potkožno ili transdermalno, potrebno je osigurati sljedeće dodatne podatke:
- (a) dokaz jednakovrijedne ili različite deplecije rezidua na mjestu primjene, što može biti potkrijepljeno odgovarajućim studijama o depleciji rezidua;
  - (b) dokaz da je ciljna životinja dobro podnijela proizvod na mjestu primjene, što može biti potkrijepljeno odgovarajućim studijama o tome kako ciljne životinje podnose proizvod.
- IV.2. **Zahtjevi za hibridne veterinarsko-medicinske proizvode**
- IV.2.1. Zahtjevi koji se temelje na članku 19. (hibridni veterinarsko-medicinski proizvodi) odnose se na veterinarsko-medicinske proizvode koji su slični referentnom veterinarsko-medicinskom proizvodu, ali koji ne ispunjavaju uvjete definicije generičkog veterinarsko-medicinskog proizvoda.
- IV.2.2. Za takve se zahtjeve dostavljaju sljedeće informacije:
- (a) svi podaci iz odjeljka II. ili III., kako je prikladno, dijelova 1. i 2. ovog Priloga;
  - (b) za dijelove 3. i 4. dokumentacije hibridni zahtjevi mogu se djelomično oslanjati na rezultate odgovarajućih ispitivanja neškodljivosti, ispitivanja na rezidue, pretkliničkih ispitivanja i kliničkih ispitivanja već odobrenog referentnog veterinarsko-medicinskog proizvoda, a djelomično na nove podatke. Novi podaci uključuju procjenu sigurnosnog rizika za korisnika i procjenu rizika za okoliš u skladu s člankom 18. stavkom 7., ako je primjenjivo. Osim toga, za relevantne proizvode (na primjer, antimikrobna sredstva, antiparazitici) razmatra se rizik od razvoja rezistencije, ako je primjenjivo.
- IV.2.3. Za biološke (uključujući imunološke) veterinarsko-medicinske proizvode provodi se sveobuhvatno preispitivanje usporedivosti koje se odnosi na kakvoću, neškodljivost i djelotvornost.
- IV.2.4. Kada se upućuje na podatke o drugom odobrenom veterinarsko-medicinskom proizvodu, navodi se obrazloženje o uporabi i relevantnosti tih podataka za novi proizvod.
- IV.2.5. Količina novih podataka potrebnih za podupiranje neškodljivosti i djelotvornosti ovisi o specifičnim svojstvima pojedinog novog proizvoda i njegovim razlikama od referentnog veterinarsko-medicinskog proizvoda te se ona utvrđuje za svaki pojedini slučaj. Navode se novi pretklinički i klinički podaci o novom proizvodu za sve aspekte u kojima ne postoji relevantan oslonac kod referentnog veterinarsko-medicinskog proizvoda.
- IV.2.6. Ako se nova ispitivanja provode na serijama referentnog veterinarsko-medicinskog proizvoda koji je odobren u trećoj zemlji, podnositelj zahtjeva mora dokazati da je referentni veterinarsko-medicinski proizvod odobren u skladu sa zahtjevima koji su jednakovrijedni zahtjevima Unije te da su proizvodi dovoljno slični da se mogu zamijeniti jedan drugim u pretkliničkim ili kliničkim ispitivanjima.

**▼ M1**

- IV.3.           Zahtjevi za kombinirane veterinarsko-medicinske proizvode**
- IV.3.1.        Zahtjev za proizvod s fiksnom kombinacijom s pojedinačnim djelatnim tvarima koje su već bile predmet odobrenja za stavljanje u promet veterinarsko-medicinskog proizvoda u EGP-u podnosi se u skladu s člankom 20.
- Fiksni kombinirani proizvod koji sadržava barem jednu novu djelatnu tvar koja još nije odobrena za veterinarsko-medicinski proizvod u EGP-u prijavljuje se u skladu s člankom 8.
- IV.3.2.        Uz zahtjeve koji se dostavljaju u skladu s člankom 20. prilaže se cjelokupna dokumentacija s dijelovima 1., 2., 3. i 4.
- IV.3.3.        Navodi se znanstveno prihvatljivo obrazloženje na temelju valjanih terapijskih načela za kombiniranje djelatnih tvari, uključujući kliničke podatke, u kojem se dokazuje nužnost i doprinos svih djelatnih tvari u trenutku liječenja.
- IV.3.4.        Općenito, za fiksni kombinirani proizvod navode se svi podaci o neškodljivosti i djelotvornosti, a za pojedine djelatne tvari nisu potrebni podaci o neškodljivosti i djelotvornosti, osim za obrazloženje njihovih pojedinačnih farmakoloških svojstava.
- IV.3.5.        Ako su podnositelju zahtjeva dostupni dovoljno detaljni podaci o neškodljivosti i djelotvornosti pojedine poznate djelatne tvari, ti se podaci mogu navesti kako bi se isključila potreba dostavljanja nekih ispitivanja s fiksnom kombinacijom ili kako bi se dodale relevantne informacije. U tom je slučaju potrebno istražiti i moguću interakciju djelatnih tvari.
- IV.3.6.        Potrebno je provesti procjenu sigurnosti za korisnika, procjenu rizika za okoliš, studije o depleciji rezidua i klinička ispitivanja s fiksnim kombiniranim proizvodom.
- IV.3.7.        Potrebno je navesti ispitivanje neškodljivosti konačne formulacije za ciljnu životinju, osim ako je njegovo izostavljanje opravdano.
- IV.4.           Zahtjevi koji se temelje na informiranom pristanku**
- IV.4.1.        Zahtjevi koji se temelje na članku 21. odnose se na proizvode identičnog sastava, farmaceutskog oblika i proizvodnog procesa (uključujući sirovine i ishodišne materijale, parametre procesa i proizvodna postrojenja) kao već odobreni veterinarsko-medicinski proizvodi.
- IV.4.2.        Dokumentacija takvih zahtjeva uključuje samo podatke za dijelove 1.A i 1.B, kako je opisano u Prilogu I. (točkama od 1. do 6.4.), pod uvjetom da je nositelj odobrenja za stavljanje u promet za već odobreni veterinarsko-medicinski proizvod dao podnositelju zahtjeva svoj pisani pristanak za upućivanje na sadržaj dijelova 1.C, 2., 3. i 4. dokumentacije tog proizvoda. U tom slučaju nema potrebe ni za podnošenjem kritičkih izvješća stručnjaka o kakvoći, neškodljivosti i djelotvornosti. Podnositelj zahtjeva mora dostaviti dokaz o pisanom pristanku uz zahtjev.
- IV.5.           Zahtjevi koji se temelje na bibliografskim podacima**
- IV.5.1.        Za veterinarsko-medicinske proizvode čije su djelatne tvari bile u provjerenoj veterinarskoj uporabi kako je navedeno u članku 22., s poznatom djelotvornošću i prihvatljivom razinom neškodljivosti, primjenjuju se sljedeća posebna pravila.

**▼ M1**

- IV.5.2. Prilaže se cjelokupna dokumentacija (s dijelovima 1., 2., 3. i 4.). Podnositelj zahtjeva podnosi dijelove 1. i 2. kako je opisano u ovom Prilogu. Za dijelove 3. i 4. dostavlja se detaljna znanstvena bibliografija zajedno s informacijama kojima se dokazuje odgovarajuće povezivanje bibliografskih upućivanja i veterinarsko-medicinskog proizvoda kako bi se riješilo pitanje neškodljivosti i djelotvornosti. Uz bibliografske podatke možda će biti potrebno priložiti dokumentaciju specifičnu za proizvod, na primjer, procjene sigurnosti za korisnika i rizika za okoliš ili podatke o ispitivanju na rezidue kako bi se opravdala predložena razdoblja karencije.
- IV.5.3. Posebna pravila iz dijelova od IV.5.3.1. do IV.5.3.12. primjenjuju se kako bi se dokazala provjerena veterinarska uporaba.
- IV.5.3.1. Kako bi se utvrdila provjerena veterinarsko-medicinska uporaba sastojaka veterinarsko-medicinskih proizvoda, uzimaju se u obzir sljedeći čimbenici:
- (a) vrijeme tijekom kojeg se djelatna tvar redovito primjenjivala na ciljnu vrstu predloženim putem primjene i režimom doziranja;
  - (b) kvantitativni aspekti uporabe djelatne (djelatnih) tvari, uzimajući u obzir opseg u kojem su tvari upotrebljavane u praksi i zemljopisni opseg uporabe;
  - (c) razina znanstvenog interesa za korištenje djelatne (djelatnih) tvari (što je vidljivo iz objavljene znanstvene literature);
  - (d) uskladenost znanstvenih procjena.
- IV.5.3.2. Moguće je da su za dokazivanje provjerene veterinarske uporabe različitih djelatnih tvari potrebna različita razdoblja. U svakom slučaju razdoblje koje je potrebno za dokazivanje provjerene veterinarske uporabe sastojka proizvoda ne smije biti manje od deset godina od prve sustavne i dokumentirane uporabe te tvari kao veterinarsko-medicinskog proizvoda u Uniji.
- IV.5.3.3. Veterinarska uporaba ne znači isključivo uporaba u obliku odobrenog veterinarsko-medicinskog proizvoda. Provjerena veterinarska uporaba odnosi se na uporabu u određenu terapijsku svrhu kod ciljne vrste.
- IV.5.3.4. Ako se tvar koja se provjereno upotrebljava predlaže za potpuno nove terapijske indikacije, nije dovoljno upućivanje samo na provjerenu veterinarsku uporabu. Potrebno je dostaviti dodatne podatke o novoj terapijskoj indikaciji zajedno s odgovarajućim ispitivanjima neškodljivosti i ispitivanjima na rezidue te pretkliničkim i kliničkim podacima te u tom slučaju nije moguće podnošenje zahtjeva na temelju članka 21.
- IV.5.3.5. Objavljena dokumentacija koju dostavlja podnositelj zahtjeva mora biti dostupna javnosti i mora je objaviti pouzdani izvor, po mogućnosti s recenzijom stručnjaka.
- IV.5.3.6. Dokumentacija mora sadržavati dovoljno pojedinosti za neovisnu procjenu.

▼ **M1**

- IV.5.3.7. Dokumentacija mora obuhvaćati sve aspekte procjene neškodljivosti i/ili djelotvornosti proizvoda za predloženu indikaciju kod ciljne vrste životinja uporabom predloženog puta primjene i režima doziranja. Dokumentacija mora uključivati ili upućivati na pregled relevantne literature, uzimajući u obzir studije prije i nakon stavljanja u promet i objavljenu znanstvenu literaturu koja se odnosi na iskustvo u obliku epidemioloških studija, a posebno komparativnih epidemioloških studija.
- IV.5.3.8. Potrebno je dostaviti svu dokumentaciju, i povoljnu i nepovoljnu. U pogledu odredaba o provjerenoj veterinarskoj uporabi posebno je nužno razjasniti da bibliografsko upućivanje na ostale izvore dokaza (studije nakon stavljanja u promet, epidemiološke studije itd.), a ne samo podaci povezani s ispitivanjima, mogu služiti kao valjani dokaz neškodljivosti i djelotvornosti proizvoda ako podnositelj zahtjeva na zadovoljavajući način objasni i opravda uporabu tih izvora dokaza.
- IV.5.3.9. Javna izvješća o procjeni ili sažeci o slobodi informacija ne mogu se smatrati dostatnim informacijama, osim izvješća o procjeni koje objavljuje Agencija nakon evaluacije zahtjeva za utvrđivanje najveće dopuštene količine rezidua, koje se može upotrebljavati na odgovarajući način kao literatura, posebno za ispitivanja neškodljivosti.
- IV.5.3.10. Potrebno je obratiti posebnu pozornost na bilo kakvu izostavljenu informaciju i potrebno je opravdati zašto je moguće odobriti prihvatljivu razinu neškodljivosti i/ili djelotvornosti iako neke informacije nedostaju.
- IV.5.3.11. Kritičkim izvješćima stručnjaka koja se odnose na neškodljivost i djelotvornost mora se objasniti važnost svih dostavljenih podataka koji se odnose na proizvod različit od proizvoda namijenjenog stavljanju u promet. Potrebno je ocijeniti može li se proizvod iz literature smatrati dovoljno ili znanstveno sličnim proizvodu za koji je zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnesen unatoč postojećim razlikama.
- IV.5.3.12. Iskustvo nakon stavljanja u promet stečeno na temelju drugih proizvoda koji sadržavaju iste sastojke posebno je važno, a podnositelj zahtjeva tome treba posvetiti posebnu pozornost.
- IV.6. **Zahtjevi za ograničena tržišta**
- IV.6.1. Odobrenje za stavljanje u promet može se izdati za ograničeno tržište ako ne postoje sveobuhvatni podaci o neškodljivosti i/ili djelotvornosti kada, kako je predviđeno člankom 23., podnositelj zahtjeva dokaže da je proizvod namijenjen za uporabu na ograničenom tržištu i da je korist dostupnosti novog proizvoda veća od rizika povezanog s izostavljanjem nekih podataka o neškodljivosti ili djelotvornosti koji su potrebni u skladu s ovim Prilogom.
- IV.6.2. Za takve zahtjeve podnositelj zahtjeva podnosi dijelove 1. i 2. kako je opisano u ovom Prilogu.
- IV.6.3. U dijelovima 3. i 4. mogu se izostaviti neki podaci o neškodljivosti ili djelotvornosti koji su potrebni u skladu s ovim Prilogom. U vezi s opsegom podataka o neškodljivosti i djelotvornosti koji se mogu izostaviti uzimaju se u obzir relevantne smjernice koje objavljuje Agencija.

▼ **M1**

- IV.7. Zahtjevi u iznimnim okolnostima**
- IV.7.1. U iznimnim okolnostima povezanim sa zdravljem životinja ili javnim zdravljem može se izdati odobrenje za stavljanje u promet veterinarsko-medicinskog proizvoda u skladu s člankom 25., podložno određenim posebnim obvezama, uvjetima i/ili ograničenjima.
- IV.7.2. Za takve zahtjeve podnositelj zahtjeva dostavlja dio 1. kako je opisano u ovom Prilogu zajedno s obrazloženjem zašto je korist od neposredne dostupnosti dotičnog veterinarsko-medicinskog proizvoda na tržištu veća od rizika koji proizlazi iz činjenice da nije dostavljena određena dokumentacija o kakvoći, neškodljivosti ili djelotvornosti.
- IV.7.3. U dijelovima 2., 3. i 4. mogu se izostaviti određeni podaci o kakvoći, neškodljivosti ili djelotvornosti koji su potrebni u skladu s ovim Prilogom ako podnositelj zahtjeva dokaže da nije moguće dostaviti te podatke u trenutku podnošenja zahtjeva. Za identifikaciju ključnih uvjeta za sve takve zahtjeve uzimaju se u obzir relevantne smjernice koje objavljuje Agencija.
- IV.7.4. Ispitivanja nakon dobivanja odobrenja mogu se zahtijevati u sklopu uvjeta za odobrenje za stavljanje u promet te ih je potrebno osmisliti, provesti, analizirati i predstaviti u skladu s općim načelima za ispitivanja kakvoće, neškodljivosti i djelotvornosti utvrđenima u ovom Prilogu, kao i relevantnim smjericama, ako je primjenjivo ovisno o pitanju na koje se ispitivanje odnosi.

## ODJELJAK V.

**UVJETI ZA IZDAVANJE ZAHTJEVA ZA ODOBRENJE ZA STAVLJANJE U PROMET POJEDINIH VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA**

U ovom se odjeljku utvrđuju posebni zahtjevi za identificirane veterinarsko-medicinske proizvode povezani s prirodom djelatnih tvari koje se u njima nalaze.

- V.1. Veterinarsko-medicinski proizvodi namijenjeni novim terapijama**
- V.1.1. Opći zahtjevi**
- V.1.1.1. Ovisno o djelatnoj tvari i načinu djelovanja, veterinarsko-medicinski proizvod namijenjen novim terapijama može se ubrajati u jednu od triju kategorija proizvoda:
- (a) veterinarsko-medicinske proizvode osim bioloških veterinarsko-medicinskih proizvoda;
  - (b) biološke veterinarsko-medicinske proizvode osim imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda;
  - (c) imunološke veterinarsko-medicinske proizvode.
- V.1.1.2. Općenito, zahtjevi za odobrenje za stavljanje u promet veterinarsko-medicinskih proizvoda namijenjenih novim terapijama, kako je definirano u članku 4. stavku 43., moraju ispunjavati zahtjeve u pogledu formata i podataka iz odjeljka II. ili III. ovog Priloga ovisno o kategorizaciji nove terapije. Obično se dostavlja cjelokupna dokumentacija s dijelovima 1., 2., 3. i 4. u skladu sa zahtjevima iz odjeljka II. ili III. i relevantnim smjericama koje objavljuje Agencija. Odstupanja od zahtjeva iz ovog Priloga moguća su ako su opravdana. Prema potrebi i uzimajući u obzir specifičnosti proizvoda namijenjenih novim terapijama, dodatni zahtjevi mogu se primjenjivati za određene vrste proizvoda.

**▼ M1**

- V.1.1.3. Proizvodni procesi veterinarsko-medicinskih proizvoda namijenjenih novim terapijama moraju biti usklađeni s načelima dobre proizvođačke prakse, s izmjenama prema potrebi kako bi se odražavala posebnost tih proizvoda. Potrebno je osmisliti smjernice specifične za veterinarske proizvode namijenjene novim terapijama kako bi se na odgovarajući način odražavala posebnost njihova proizvodnog procesa.
- V.1.1.4. Ovisno o posebnosti proizvoda namijenjenog novim terapijama, uporaba proizvoda potencijalno može biti povezana sa specifičnim rizicima. Te je rizike potrebno identificirati primjenom metodologije za profiliranje rizika kako bi se identificirali rizici koji proizlaze iz određenog proizvoda i čimbenici rizika koji doprinose tim rizicima. U tom kontekstu rizici su svi potencijalni nepoželjni učinci koji se mogu pripisati uporabi proizvoda namijenjenog novim terapijama i koji utječu na ciljnu populaciju i/ili korisnika, potrošača i/ili okoliš. Analiza rizika može se odnositi na cijeli razvoj. Čimbenici rizika koji se mogu razmatrati uključuju podrijetlo ishodišnog materijala (stanice itd.), način djelovanja na životinju (proliferacija, pokretanje imunološke reakcije, nepromjenjivost u tijelu itd.), razinu manipulacije stanica (na primjer, proizvodni proces), kombinaciju djelatne tvari s bioaktivnim molekulama ili strukturnim materijalima, opseg replikacijske sposobnosti virusa ili mikroorganizama koji se koriste *in vivo*, razinu integracije sljedova nukleinske kiseline ili gena u genomu, dugoročnu učinkovitost, rizik stvaranja tumora, neciljne učinke i način primjene ili korištenja.
- V.1.1.5. Na temelju evaluacije informacija o identificiranim rizicima i čimbenicima rizika stvara se posebni profil svakog pojedinog rizika koji je povezan s određenim proizvodom i on se može upotrijebiti za određivanje i dokazivanje toga kako navedeni skup podataka osigurava nužnu kakvoću, neškodljivost i djelotvornost te je prikladan za podupiranje zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet, posebno za trenutačno nepoznate aspekte proizvoda namijenjenih novim terapijama.
- V.1.1.6. Kako bi se riješili nedostaci ili dvojbe u vezi podataka u trenutku odobrenja proizvoda, može se razmotriti provedba mjera ili ispitivanja nakon dobivanja odobrenja za svaki pojedini slučaj. Kako bi se otkrili rani ili odgođeni znakovi nuspojava, kako bi se spriječile kliničke posljedice takvih nuspojava i kako bi se osiguralo pravovremeno liječenje te kako bi se dobile informacije o dugoročnoj neškodljivosti i djelotvornosti veterinarsko-medicinskih proizvoda namijenjenih novim terapijama, u planu upravljanja rizicima navode se mjere za osiguranje takvog naknadnog preispitivanja.
- V.1.1.7. Za sve proizvode namijenjene novim terapijama, posebno one koji se smatraju područjem veterinarske medicine u nastajanju, preporučuje se pravovremeno zatražiti savjet Agencije prije predavanja dokumentacije zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet radi klasifikacije proizvoda, određivanja primjenjive strukture dokumentacije i dobivanja relevantnih informacija o dodatnom skupu podataka koji može biti potreban za osiguranje kakvoće, neškodljivosti i djelotvornosti.
- V.1.2. **Zahtjevi u pogledu kakvoće**
- V.1.2.1. Općenito, potrebno je dostaviti opis sastava, metode proizvodnje, dosljednosti proizvodnje, kontrola ishodišnih materijala, kontrola koje se provode tijekom proizvodnog procesa, ispitivanja gotovog proizvoda, uključujući provedbu ispitivanja aktivnosti ili kvantifikaciju djelatne tvari i podatke o stabilnosti.

▼ **M1**

- V.1.2.2. Zahtjevi za podatke o proizvodnji i ispitivanju veterinarsko-medicinskih proizvoda namijenjenih novim terapijama koji su biološkog podrijetla i koji su klasificirani kao biološki proizvod ili imunološki proizvod općenito su usklađeni sa zahtjevima za biološke ili imunološke proizvode (kako je opisano u odjeljku III. ovog Priloga), uključujući nužno relevantno ispitivanje potencije. Mogu postojati slučajevi u kojima se primjenjuju dodatni zahtjevi, na primjer, stanice i vektorski geni.
- V.1.2.3. Za veterinarsko-medicinske proizvode namijenjene novim terapijama koji se stvaraju kemijskom sintezom općenito se primjenjuju zahtjevi za podatke kao za veterinarsko-medicinske proizvode osim bioloških proizvoda (kako je opisano u odjeljku II. ovog Priloga). Mogu postojati slučajevi u kojima se primjenjuju dodatni zahtjevi, na primjer, relevantno ispitivanje potencije.
- V.1.3. **Sigurnosni zahtjevi**
- V.1.3.1. Ovisno o prirodi i namjeni proizvoda, mogu biti relevantni dodatni podaci za procjenu neškodljivosti za ciljnu životinju, korisnika, potrošača ili okoliš, u skladu s analizom rizika u pojedinom slučaju.
- V.1.3.2. Kada bi tretirana životinja mogla postati genetski modificirani organizam, uzimaju se u obzir zahtjevi iz Direktive 2001/18/EZ. Iako se Direktiva 2001/18/EZ odnosi na gotove proizvode koji sadržavaju genetski modificirane organizme, ona je i dalje najbolji trenutno dostupan tehnički vodič za navođenje potrebnih podataka. Konkretno, glavno je pitanje stopa integracije DNK u zametne stanice (i prijenos na potomstvo) ili potencijalni prijenos genetski modificiranih stanica na potomstvo. Napominje se i da to pitanje nije potpuno isto kada se odnosi na kućne ljubimce i životinje koje se koriste za proizvodnju hrane (ljudska potrošnja proizvoda koji sadržavaju genetski modificirane organizme).
- V.1.3.3. Za tvari namijenjene integraciji u genom ili uređivanju genoma potrebno je provesti odgovarajuća ispitivanja za procjenu rizika od neciljnih modifikacija i/ili insercijske mutageneze.
- V.1.4. **Zahtjevi djelotvornosti**
- V.1.4.1. Zahtjevi za podatke o djelotvornosti prvenstveno se razlikuju ovisno o predviđenim indikacijama za uporabu kod ciljne vrste. Ovisno o kategorizaciji proizvoda namijenjenog novim terapijama i namjeravanoj uporabi kod ciljne vrste, na veterinarsko-medicinski proizvod namijenjen novim terapijama mogu se primjenjivati zahtjevi djelotvornosti iz odjeljka II. ili III.
- V.1.4.2. Naznačene indikacije potrebno je potkrijepiti odgovarajućim podacima o ciljnoj vrsti.
- V.1.5. **Posebni zahtjevi za podatke za posebne vrste proizvoda namijenjenih novim terapijama**
- V.1.5.1. **Načela**
- V.1.5.1.1. Uzimajući u obzir posebnosti proizvoda namijenjenih novim terapijama, mogu biti prikladni posebni dodatni zahtjevi uz standardne zahtjeve za procjenu kakvoće, neškodljivosti i djelotvornosti.



▼ **M1**

- V.1.5.1.2. U sljedećim odjeljcima istaknuti su posebni zahtjevi koji se razmatraju za posebnu vrstu proizvoda namijenjenih novim terapijama. Ti posebni zahtjevi utvrđeni za posebnu vrstu proizvoda namijenjenih novim terapijama nisu iscrpan popis zahtjeva i možda će se morati prilagoditi određenom proizvodu u pitanju za svaki pojedini slučaj i na temelju analize rizika.
- V.1.5.1.3. U svim slučajevima i posebno za nove terapije koje se smatraju područjem veterinarske medicine u nastajanju, podnositelji zahtjeva morat će uzeti u obzir trenutačna veterinarsko-medicinska saznanja i znanstvene smjernice koje objavljuju Agencija i Komisija, u skladu s odjeljkom I. ovog Priloga.
- V.1.5.2. **Veterinarsko-medicinski proizvodi namijenjeni genskim terapijama**
- V.1.5.2.1. Proizvodi namijenjeni genskim terapijama biološki su veterinarsko-medicinski proizvodi koji sadržavaju djelatnu tvar koja sadržava ili se sastoji od rekombinantne nukleinske kiseline koja se koristi ili se daje životinjama radi reguliranja, popravljanja, zamjene, dodavanja ili uklanjanja genskog slijeda. Njihov se terapijski, preventivan ili dijagnostički učinak izravno odnosi na slijed rekombinantne nukleinske kiseline koju sadržavaju ili na proizvod genske ekspresije tog slijeda.
- V.1.5.2.2. Uz zahtjeve za podatke iz odjeljka II. ili III. primjenjuju se i sljedeći zahtjevi:
- (a) potrebno je osigurati informacije o svim ishodišnim materijalima koji se koriste za proizvodnju djelatne tvari, uključujući proizvode potrebne za genetsku modifikaciju stanica, ako je potrebno, naknadnu kulturu stanica i čuvanje genetski modificiranih stanica, uzimajući u obzir moguć izostanak koraka za pročišćavanje;
  - (b) za proizvode koji sadržavaju mikroorganizam ili virus, potrebno je osigurati podatke o genetskoj modifikaciji, analizi slijeda, atenuaciji virulencije, tropizmu za posebne tipove tkiva i stanica, ovisnosti staničnog ciklusa o mikroorganizmu ili virusu, patogenosti i značajkama roditeljskog soja;
  - (c) onečišćenja povezana s postupkom i onečišćenja povezana s proizvodom treba opisati u odgovarajućim odjeljcima dokumentacije, a posebno onečišćenje koje uzrokuje replicirajući virus ako je vektor oblikovan tako da se ne može replicirati;
  - (d) za plazmide se kvantifikacija različitih plazmidnih oblika treba provoditi tijekom cjelokupnog roka valjanosti proizvoda;
  - (e) za genetski modificirane stanice treba ispitati značajke stanica prije i nakon genetske modifikacije, kao i prije i nakon nekog naknadnog postupka smrzavanja/skladištenja. Za genetski modificirane stanice, uz posebne zahtjeve za lijekove za gensku terapiju, primjenjuju se zahtjevi u pogledu kakvoće za lijekove za terapiju stanicama i lijekove tkivnog inženjerstva;

▼ **M1**

- (f) potrebno je razmotriti neciljne insercije (koje uzrokuju, primjerice, tumore/rak, metaboličke disfunkcije) i insercijsku mutagenozu i genotoksičnost (insercija genetskih elemenata i ekspresija proteina koji modificiraju DNK kao posrednika genotoksičnih nuspojava) kod ciljne vrste;
- (g) navode se ispitivanja prijenosa na zametne stanice, osim ako je drukčije opravdano.

**V.1.5.3. Veterinarsko-medicinski proizvodi za regenerativnu medicinu, inženjering tkiva i staničnu terapiju**

V.1.5.3.1. Regenerativni lijekovi obuhvaćaju širok raspon proizvoda i terapija čija je opća svrha obnova funkcija. Ti lijekovi uključuju terapije na temelju stanica u koje su uključeni proizvodi inženjeringa tkiva.

V.1.5.3.2. Veterinarsko-medicinski proizvodi namijenjeni staničnoj terapiji biološki su veterinarsko-medicinski proizvodi koji sadržavaju ili se sastoje od stanica ili tkiva koja su podvrgnuta znatnoj manipulaciji prirode ili funkcije tako da su izmijenjene biološke karakteristike, fiziološke funkcije ili strukturalna svojstva važna za namijenjenu kliničku uporabu, ili stanica ili tkiva koja nisu namijenjena za istu osnovnu funkciju/funkcije primatelja i davatelja. Na njima je naznačeno da sadržavaju svojstva za, ili se koriste za, ili se daju životinjama za liječenje, prevenciju ili dijagnosticiranje bolesti pomoću farmakološkog, imunološkog ili metaboličkog djelovanja njihovih stanica ili tkiva ili radi regeneracije, popravka ili zamjene tkiva.

V.1.5.3.3. Uz zahtjeve za podatke iz odjeljka II. ili III. primjenjuju se i sljedeći zahtjevi:

- (a) potrebno je dostaviti sažetak informacija o prikupljanju i ispitivanju životinjskog tkiva i stanica koje se koriste kao ishodišni materijali. Korištenje nezdravih stanica ili tkiva kao ishodišnog materijala treba opravdati;
- (b) moguća varijabilnost uvedena putem životinjskih tkiva i stanica obuhvaća se u okviru validacije proizvodnog procesa, karakterizacije djelatne tvari i gotovog proizvoda, razvoja ispitivanja, određivanja zahtjeva kakvoće i stabilnosti;
- (c) za genetsku modifikaciju stanica primjenjuju se tehnički zahtjevi za proizvode namijenjene genskim terapijama;
- (d) potrebno je osigurati relevantne informacije o karakterizaciji stanične populacije ili stanične mješavine s obzirom na identitet, čistoću (na primjer, strani agensi i stanične kontaminante), vijabilnost, potentnost, kariologiju, tumorogenost i prikladnost za namjeravanu medicinsku uporabu. Genetska stabilnost stanice treba biti dokazana;
- (e) potrebno je ispitati učinak i interakcije svih sastojaka koji mogu ostvariti interakciju (izravno ili kao posljedica degradacije ili metabolizma) s djelatnim tvarima;

▼ **M1**

(f) kada je trodimenzionalna struktura dio predviđene funkcije, stanje diferencijacije, strukturna i funkcionalna organizacija stanica i, prema potrebi, generirani izvanstanični matriks, trebaju biti uključeni u karakterizaciju tih proizvoda koji se temelje na stanicama.

**V.1.5.4. Veterinarsko-medicinski proizvod posebno osmišljen za terapiju bakteriofagima**

V.1.5.4.1. Bakteriofagi su virusi koji ovisi o bakterijama domaćinima za razmnožavanje i koji imaju specifično djelovanje na određene bakterijske sojeve. Terapija bakteriofagima može se upotrijebiti, na primjer, kao zamjena za antibiotike. Općenito, bakteriofagi se sastoje od genoma, koji se sastoji od jednolančane ili dvolančane DNK ili RNK, obavijene proteinskom kapsidom. Zbog različitosti namjeranih ciljeva tretmana i osobitosti bakteriofaga potrebno je odabrati odgovarajući soj bakteriofaga protiv bakterijskog soja koji uzrokuje bolest za svaki pojedini slučaj pri pojedinačnom izbijanju bolesti.

V.1.5.4.2. Kvaliteta i broj bakteriofaga koji se upotrebljavaju u gotovom proizvodu obično varira. Zbog toga fiksni kvalitativni i kvantitativni sastav bakteriofaga nije uobičajen jer se bakteriofagi moraju prilagoditi pojedinačnoj situaciji. Na temelju toga potrebno je odrediti i održavati izvornu tinkturu sojeva bakteriofaga (usporedivo s pristupom za više sojeva).

V.1.5.4.3. Poželjno je da se bakteriofagi i bakterije domaćini/banke matičnih stranica za proizvodnju proizvode na temelju sustava matičnog cijepnog soja. Dostavlja se potvrda o tome da je upotrijebljeni bakteriofag litički.

V.1.5.4.4. Nepostojanje gena rezistencije i nepostojanje gena koji se kodiraju za čimbenike virulencije prikazuje se na svim matičnim cijepnim sojevima.

V.1.5.4.5. Indikacija je profilaktičko, metafilaktičko i/ili terapijsko liječenje jedne ili više određenih infekcija ili zaraznih bolesti. Djelotvornost liječenja povezana je s litičkom aktivnosti bakteriofaga kojom se povezuje baktericidna aktivnost tih bakteriofaga s osobitosti bakterijskog soja u pitanju.

V.1.5.4.6. Genetska modifikacija opisuje se za genetski modificirane bakteriofage.

**V.1.5.5. Veterinarsko-medicinski proizvod dobiven nanotehnologijom**

V.1.5.5.1. Nanotehnologija se prvenstveno smatra tehnologijom za stvaranje prijenosnika kemijski sintetiziranih tvari, ali može se raditi i o prijenosnicima bioloških tvari. Uporabom nanočestica može se upravljati isporukom tvari koje sadržavaju slabo topljive ili toksične spojeve.

V.1.5.5.2. „Nanotehnologija” se odnosi na osmišljavanje, karakterizaciju i proizvodnju nanomaterijala upravljanjem oblikom i veličinom na razini nanočestica (do oko 100 nm).

V.1.5.5.3. „Nanočestice” su čestice s jednom ili dvjema dimenzijama na nanorazini.

V.1.5.5.4. U području veterine nanočestice za sustav za isporuku lijeka relevantne su kao „proizvodi dobiveni nanotehnologijom”: nanočestice se konjugiraju s tvarima kako bi se promijenila farmakokinetička i/ili farmakodinamička svojstva. Lijekovi glasnici RNK obavijaju se sustavima za isporuku na razini nanočestica.

**▼ M1**

- V.1.5.5.5. Uz zahtjeve za podatke o kakvoći iz odjeljka II. ili III. primjenjuju se i sljedeći zahtjevi:
- (a) određuje se distribucija veličine čestica;
  - (b) upotrebljava se odgovarajuće *in vitro* ispitivanje njihove funkcije i mogućeg kapaciteta isporuke (ako se upotrebljavaju kao sustav za isporuku lijeka).
- V.1.5.5.6. U vezi s neškodljivošću, vrste opasnosti koje se javljaju pri uporabi nanočestica za isporuku lijekova mogu biti drukčije od uobičajenih opasnosti koje proizlaze iz kemikalija u klasičnim matricama isporuke. Zbog toga se razmatraju sljedeći aspekti u vezi s neškodljivošću:
- (a) nanočestice za isporuku lijeka mogu utjecati na toksičnost lijeka. Toksičnost djelatne tvari ima presudnu ulogu u neškodljivosti proizvoda, ali potrebno je razmotriti i toksičnost nanočestica za isporuku lijeka jer one mogu uzrokovati određene rizike (aglomeracija, citotoksičnost), prenijeti nečistoće adsorpcijom, stvoriti toksične materijale degradacijom ili otapanjem ili mogu proći kroz fiziološku barijeru (hematoencefaličnu barijeru, fetoplacentnu barijeru, staničnu membranu i jezgrenu ovojnicu itd.). U tom kontekstu:
    - i. u slučaju prolaska kroz fiziološku barijeru ispituje se učinak nanočestica za isporuku lijeka na odgovarajuće organe;
    - ii. ispituje se učinak aglomeracija u različitim ciljnim organima, s posebnim fokusom na rizik od embolije u manjim krvnim žilama;
    - iii. pitanja neškodljivosti nanočestica za isporuku lijekova mogu biti povezana s kumulativnim učinkom, profilom degradacije ili postojanosti u tijelu s negativnim učincima na funkcije ciljnih organa;
    - iv. pitanja neškodljivosti mogu se odnositi i na razinu stanice. Stanice možda neće uvijek uspjeti eliminirati nanočestice koje prođu kroz staničnu membranu, što može dovesti do citotoksičnosti, posebno indukcijom oksidativnog stresa. Toksikološke analize koje je potrebno provesti moraju moći ocijeniti tu citotoksičnost i povezane aspekte, kao što je nastanak toksičnih slobodnih radikala i biološka postojanost;
  - (b) toksikološki profili djelatnih tvari koje se nalaze u nanočesticama za isporuku lijeka mogu se razlikovati jer se mogu distribuirati na različite načine u razne unutarnje organe (različita razina topljivosti u biološkim matricama) ili jer mogu neočekivano proći kroz različite biološke barijere u tijelu, kao što je moždana barijera;
  - (c) nuspojave povezane s djelatnim tvarima mogu biti pojačane kada se tvari isporučuju putem nanočestica;

▼ **M1**

- (d) pitanja imunološke neškodljivosti kao što su imunotoksičnost (izravno oštećenje imunoloških stanica), imunostimulacija, imunosupresija i imunomodulacija (kao što je aktivacija komplementarnog sustava, upala, aktivacija urođenog ili adaptivnog imuniteta) već su identificirana kod nanolijekova;
- (e) potrebno je razmotriti sposobnost nanočestica da uzrokuju upalne ili alergijske reakcije. Mogućnost prodiranja u krvotok i uzrokovanja upalnih reakcija može dovesti do diseminirane intravaskularne koagulacije ili fibrinolize s daljnjim posljedicama, kao što je tromboza. Zato je potrebno provjeriti hemo-kompatibilnost nanočestica.

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

V.1.5.6.1. Proizvodi namijenjeni *antisense* terapiji i terapiji interferencijom mogu se proizvesti sintezom ili rekombinantnim tehnikama.

V.1.5.6.2. *Antisense* RNK jednolančana je RNK koja je komplementarna glasničkoj RNK koja kodira protein i s kojom stvara hibrid, čime se blokira njezina translacija u protein.

V.1.5.6.3. RNK interferencija biološki je proces u kojem molekule RNK inhibiraju ekspresiju ili translaciju gena neutralizacijom ciljnih molekula glasničke RNK.

V.1.5.6.4. Uz zahtjeve za podatke iz odjeljka II. ili III. primjenjuju se i sljedeći zahtjevi:

- (a) određuje se minimalna količina segmenata RNK po volumnom udjelu u okviru kontrolnih ispitivanja gotovog proizvoda, kao i potvrde da segmenti RNK predstavljaju točan niz;
- (b) za određene proizvode namijenjene *antisense* terapiji koji spadaju u odjeljak II. ovog Priloga može biti potrebna analiza potencije za ispitivanje prije puštanja u promet;
- (c) ispitivanja stabilnosti uključuju ispitivanje za praćenje stope degradacije segmenata RNK tijekom vremena;
- (d) za proizvode namijenjene *antisense* RNK terapiji potrebno je razmotriti moguće štetne učinke zbog ciljnog ili neciljnog vezanja, kao i moguće štetne učinke koji se ne odnose na *antisense*, na primjer, akumulaciju, upalne reakcije i vezanje aptamera;
- (e) za proizvode namijenjene terapiji RNK interferencijom potrebno je razmotriti moguće štetne učinke neciljne interferencije (zbog pozitivnog lanca interferencijske RNK), kao i mogućnost prolaska kroz krvno-moždanu barijeru i uzrokovanja poremećaja središnjeg živčanog sustava;
- (f) za proizvode namijenjene *antisense* RNK terapiji i terapiji RNK interferencijom koji su namijenjeni genskim terapijama potrebno je razmotriti zahtjeve za veterinarsko-medicinske proizvode namijenjene genskim terapijama.

▼ **M1**

- V.2.       **Glavni spis za antigen cjepiva**
- Za pojedine imunološke veterinarsko-medicinske proizvode, i odstupajući od odjeljka III.b dijela 2., uvodi se koncept glavnog spisa za antigen cjepiva.
- V.2.1.       Načela
- V.2.1.1.     Za potrebe ovog Priloga glavni spis za antigen cjepiva samostalan je dio dokumentacije zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet cjepiva, koji sadržava sve relevantne informacije o kakvoći svake od djelatnih tvari koja je dio veterinarsko-medicinskog proizvoda. Samostalni dio može biti zajednički za jedno ili više monovalentnih i/ili kombiniranih cjepiva koje dostavlja isti podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet.
- V.2.1.2.     Uporaba glavnog spisa za antigen cjepiva nije obvezna. Za kombinirana cjepiva navode se antigeni cjepiva koji se uključuju u glavne spise za antigen cjepiva i potreban je zaseban glavni spis za antigen cjepiva za pojedini antigen cjepiva.
- V.2.1.3.     Dostavljanje i odobrenje glavnog spisa za antigen cjepiva mora biti usklađeno s relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija.
- V.2.2.       Sadržaj
- Dokumentacija glavnog spisa za antigen cjepiva sadržava informacije iz dijelova od V.2.2.1. do V.2.3.3. izvedene iz relevantnih odjeljaka dijela 1. (Sažetak dokumentacije) i dijela 2. (Dokumentacija o kakvoći) kako je navedeno u odjeljku III.b ovog Priloga:
- V.2.2.1.     Sažetak dokumentacije (dio 1.)
- Navode se naziv i adresa proizvođača i postrojenja uključenih u različite faze proizvodnje i kontrole djelatne tvari zajedno s kopijama odgovarajućih odobrenja za proizvodnju.
- V.2.2.2.     Kvalitativni i kvantitativni podaci o sastojcima (dio 2.A)
- Navodi se potpun i točan naziv djelatne tvari (na primjer, virusni ili bakterijski soj, antigen) na isti način na koji je naveden u svim gotovim proizvodima. Navode se informacije o razvoju proizvoda relevantne za djelatnu tvar.
- V.2.2.3.     Opis metode proizvodnje (dio 2.B)
- Navodi se opis metode proizvodnje djelatne tvari, uključujući validaciju najvažnijih faza proizvodnje i, prema potrebi, obrazloženje svih predloženih načina međupohrane. Za inaktivirana cjepiva navode se podaci relevantni za inaktivaciju djelatne tvari, uključujući validaciju procesa inaktivacije.
- V.2.2.4.     Proizvodnja i kontrola ishodišnih materijala (dio 2.C)
- V.2.2.4.1.    Primjenjuju se standardni zahtjevi koji su opisani u odjeljku III.b.2.C i koji su relevantni za djelatnu tvar.
- V.2.2.4.2.    Navode se informacije o djelatnoj tvari (na primjer, virusni/bakterijski soj), supstratu (stanice, medij za uzgoj) i svim sirovinama (u farmakopeji ili ne u farmakopeji, biološke ili nebiološke) koje se upotrebljavaju u proizvodnji djelatne tvari.

▼ **M1**

- V.2.2.4.3. Dokumentacija obuhvaća specifikacije, informacije o provedenim procesima i o ispitivanjima koja treba provesti radi kontrole kakvoće svih serija ishodišnih materijala i rezultate za jednu seriju za sve korištene sastavnice.
- V.2.2.4.4. Dostavlja se procjena rizika od transmisivne spongiformne encefalopatije i stranih agensa, ako je primjenjivo. Ciljne vrste koje se zadržavaju za gotove proizvode s upućivanjem na glavni spis za antigen cjepiva razmatraju se u procjeni rizika od transmisivne spongiformne encefalopatije i stranih agensa. U glavni spis za antigen cjepiva mogu se dodati upozorenja ili ograničenja ovisno o navedenim informacijama, koja se mogu umanjiti tijekom analize rizika na razini gotovog proizvoda.
- V.2.2.4.5. Ako se djelatna tvar dobiva rekombinantnim tehnikama, navode se svi odgovarajući relevantni podaci o genetski modificiranim virusima/bakterijama.
- V.2.2.5. Kontrolna ispitivanja tijekom proizvodnog procesa (dio 2.D)
- Standardni zahtjevi iz odjeljka III.b.2.D primjenjuju se na kontrolna ispitivanja koja se provode tijekom proizvodnje djelatne tvari, uključujući validacije važnih kontrolnih ispitivanja i, prema potrebi, svih predloženih načina međupohrane (prije umješavanja).
- V.2.2.6. Ujednačenost među serijama (dio 2.F)
- Standardni zahtjevi iz odjeljka III.b.2.F primjenjuju se za dokazivanje ujednačenosti u proizvodnji antigena.
- V.2.2.7. Stabilnost (dio 2.G)
- Primjenjuju se standardni zahtjevi iz odjeljka III.b.2.G za dokazivanje stabilnosti antigena i, prema potrebi, svih načina međupohrane.
- V.2.3. Procjena i ovjeravanje
- V.2.3.1. Za cjepiva koja sadržavaju nove antigene cjepiva kod kojih još ne postoji glavni spis za antigen cjepiva podnositelj zahtjeva Agenciji dostavlja cjelokupnu dokumentaciju zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet, uključujući sve glavne spise za antigen cjepiva za svaki pojedini antigen cjepiva za koji je namijenjena primjena glavnog spisa za antigen cjepiva. Agencija obavlja znanstvenu i tehničku ocjenu svakog glavnog spisa za antigen cjepiva. Pozitivna ocjena rezultira ovjernicom o usklađenosti sa zakonodavstvom Unije za svaki glavni spis za antigen cjepiva, uz koji se izdaje izvješće o ocjeni. Ovjernica vrijedi na čitavom području Unije.
- V.2.3.2. Dio V.2.3.1. primjenjuje se i na svako cjepivo koje se sastoji od nove kombinacije antigena cjepiva, bez obzira na to je li jedan ili više tih antigena cjepiva dio cjepiva koja su već odobrena u Uniji ili ne.
- V.2.3.3. Izmjene sadržaja glavnog spisa za antigen cjepiva za cjepivo odobreno u Uniji podliježu znanstvenoj i tehničkoj ocjeni koju obavlja Agencija. U slučaju pozitivne ocjene, Agencija izdaje ovjernicu o usklađenosti sa zakonodavstvom Unije za glavni spis za antigen cjepiva. Izdana ovjernica vrijedi na čitavom području Unije.

▼ **M1**

- V.3. **Dokumentacija za više sojeva**
- V.3.1. Za određene imunološke veterinarsko-medicinske proizvode, i odstupajući od odredbi odjeljka III.b dijela 2., uvodi se koncept dokumentacije za više sojeva.
- V.3.2. Dokumentacija za više sojeva jedna je dokumentacija koja sadržava relevantne podatke za jedinstvenu i temeljitu znanstvenu procjenu različitih opcija sojeva ili kombinacija sojeva na temelju koje se može izdati odobrenje za inaktivirana cjepiva protiv antigeno varijabilnih virusa ili bakterija za koje su potrebne brze ili česte promjene sastava formulacija cjepiva kako bi se osigurala djelotvornost u pogledu epidemiološke situacije na terenu. U skladu s epidemiološkom situacijom kojoj je cjepivo namijenjeno može se odabrati nekoliko sojeva među sojevima koji su uključeni u dokumentaciju za formulaciju konačnog proizvoda.
- V.3.3. Svaka dokumentacija za više sojeva primjenjiva je samo na jednu vrstu virusa, rod bakterija ili vektor određene bolesti; mješavine raznih virusa koji pripadaju različitim porodicama, rodovima, vrstama ili bakterije koje pripadaju različitim porodicama ili rodovima ne mogu se odobriti u kontekstu dokumentacije za više sojeva.
- V.3.4. Agencija mora potvrditi prihvatljivost pristupa dokumentacije za više sojeva za nove zahtjeve za odobrenje za stavljanje u promet uz dokumentaciju za više sojeva kod kojih još ne postoji odobreno cjepivo za više sojeva za određeni virus/bakteriju/bolest prije dostavljanja zahtjeva.
- V.3.5. Dokumentacija za više sojeva dostavlja se u skladu s relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija.
- V.4. **Platformska tehnologija cjepiva**
- V.4.1. Načela
- V.4.1.1. Platformska tehnologija cjepiva skup je tehnologija kojima je zajednička uporaba „temeljnog” prijenosnika ili vektora koji se modificira različitim antigenima ili skupovima antigena za pojedino cjepivo koje se izvodi iz platforme. To uključuje, ali nije ograničeno na platforme na temelju proteina (čestice slične virusima), platforme DNK cjepiva, platforme na temelju glasničke RNK, replikone (samoreplicirajuća RNK) i cjepiva virusnih i bakterijskih vektora.
- V.4.1.2. Zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda koji se proizvode na temelju platformske tehnologije cjepiva podložni su nižim zahtjevima podataka. Cjelokupna dokumentacija potrebna je za prvi proizvod proizvođača na temelju određene platformske tehnologije za određenu ciljnu vrstu. U trenutku dostavljanja prve (cjelokupne) dokumentacije na temelju platformske tehnologije podnositelj zahtjeva istodobno može dostaviti „glavni spis platformske tehnologije” koji sadržava sve podatke o platformi za koju postoji razumna znanstvena sigurnost da se neće promijeniti neovisno o antigenima/genima koji se dodaju na platformu. Priroda podataka koje je potrebno uključiti u glavni spis platformske tehnologije ovisi o vrsti platforme.
- V.4.1.3. Kada se glavni spis platformske tehnologije potvrdi, ta se potvrda može upotrijebiti za ispunjenje relevantnih zahtjeva podataka pri naknadnim zahtjevima za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na temelju iste platforme i za istu ciljnu vrstu.



▼ **M1**

- V.4.2. Ocjena i ovjeravanje
- V.4.2.1. Glavni spisi platformске tehnologije dostavljaju se u skladu s relevantnim smjericama koje objavljuje Agencija. Agencija obavlja znanstvenu i tehničku ocjenu svakog glavnog spisa platformске tehnologije. Pozitivna ocjena rezultira ovjernicom o usklađenosti sa zakonodavstvom Unije za svaki glavni spis platformске tehnologije, uz koji se izdaje izvješće o ocjeni. Ovjernica vrijedi na čitavom području Unije.
- V.4.2.2. Izmjene sadržaja glavnog spisa platformске tehnologije za cjepivo odobreno u Uniji podliježu znanstvenoj i tehničkoj ocjeni koju provodi Agencija.
- V.4.2.3. U slučaju pozitivne ocjene Agencija izdaje ovjernicu o usklađenosti sa zakonodavstvom Unije za glavni spis platformске tehnologije.

V.5. **Odobreni homeopatski veterinarsko-medicinski proizvodi**V.5.1. **Kakvoća (dio 2.)**

Određbe iz odjeljka II.2. Dio 2. odnosi se na dokumentaciju za odobrenje homeopatskih veterinarsko-medicinskih proizvoda iz članka 85. stavka 2. sa sljedećim izmjenama.

V.5.2. **Terminologija**

Latinski naziv za homeopatsku izvornu tinkturu opisanu u dokumentaciji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu je s latinskim naslovom u Europskoj farmakopeji ili, ako ona nije dostupna, u službenoj farmakopeji države članice. Ako je to relevantno, daju se tradicionalni nazivi koji se upotrebljavaju u svakoj državi članici.

V.5.3. **Kontrola ishodišnih materijala**

Podaci i dokumenti o ishodišnim materijalima, odnosno svim materijalima koji se koriste, uključujući sirove i posredne materijale sve do konačnog razrjeđenja koje treba umiješati u gotovi odobreni homeopatski veterinarsko-medicinski proizvod, a koji prate zahtjev, trebaju biti nadopunjeni dodatnim podacima o homeopatskoj tinkturi.

Opći zahtjevi u pogledu kakvoće primjenjuju se na sve ishodišne i sirove materijale kao i prijelazne faze proizvodnog procesa sve do konačnog razrjeđenja koje treba umiješati u gotovi homeopatski proizvod. Ako je prisutna toksična komponenta, potrebno ju je kontrolirati, po mogućnosti u konačnom razrjeđenju. Ako to nije moguće zbog visokog stupnja razrjeđenja, toksičnu komponentu potrebno je kontrolirati u ranijoj fazi. Svaka faza proizvodnog procesa od ishodišnih materijala do konačnog razrjeđenja koji se umješavaju u gotovi proizvod mora biti u potpunosti opisana.

Kod razrjeđenja te se faze razrjeđenja odvijaju u skladu s homeopatskim metodama proizvodnje utvrđenima u relevantnoj monografiji Europske farmakopeje ili, ako ona nije dostupna, u službenoj farmakopeji države članice.

**▼ M1****V.5.4. Kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda**

Opći zahtjevi u pogledu kakvoće odnose se na gotove homeopatske veterinarsko-medicinske proizvode. Podnositelj zahtjeva mora u potpunosti opravdati svaku iznimku.

Potrebno je provesti identifikaciju i analizu svih toksikološki značajnih sastojaka. Ako je opravdano da identifikacija i/ili analiza svih toksikološki značajnih sastojaka nije moguća, primjericice zbog njihova razrjeđenja u gotovom proizvodu, kakvoća se dokazuje potpunom validacijom postupka proizvodnje i razrjeđivanja.

**V.5.5. Ispitivanja stabilnosti**

Potrebno je dokazati stabilnost gotovog proizvoda. Podaci o stabilnosti homeopatskih izvornih tinktura općenito su prenosivi na razrjeđenja/pojačanja dobivena od njih. Ako zbog stupnja razrjeđenja nije moguća identifikacija ili analiza djelatne tvari, moguće je uzeti u obzir podatke o stabilnosti farmaceutskog oblika.

**V.5.6. Dokumentacija o neškodljivosti (dio 3.)**

Dio 3. odnosi se na homeopatske veterinarsko-medicinske proizvode iz članka 4. stavka 10. ove Uredbe sa sljedećim specifikacijama, ne dovodeći u pitanje odredbe Uredbe Komisije (EU) br. 37/2010 <sup>(7)</sup> o farmakološki djelatnim tvarima i njihovoj klasifikaciji u odnosu na najveće dopuštene količine rezidua u hrani životinjskog podrijetla.

Potrebno je opravdati bilo kakvu izostavljenu informaciju, na primjer, potrebno je opravdati zašto je moguće odobriti prihvatljivu razinu neškodljivosti iako neke studije nedostaju.

<sup>(7)</sup> Uredba Komisije (EU) br. 37/2010 od 22. prosinca 2009. o farmakološki djelatnim tvarima i njihovoj klasifikaciji u odnosu na najveće dopuštene količine rezidua u hrani životinjskog podrijetla (SL L 15, 20.1.2010., str. 1.).



*PRILOG III.*

**POPIS OBVEZA IZ ČLANKA 136. STAVKA 1.**

1. obveza podnositelja zahtjeva da pruži točne informacije i dokumentaciju, kako je navedeno u članku 6. stavku 4.;
2. obveza pružanja, u zahtjevu podnesenom u skladu s člankom 62., podataka iz stavka 2. točke (b) tog članka;
3. obveza usklađenosti s uvjetima iz članaka 23. i 25.;
4. obveza usklađenosti s uvjetima uključenima u odobrenje za stavljanje ►C2 veterinarskog lijeka ◀ u promet, kako je navedeno u članku 36. stavku 1.;
5. obveza uvođenja svih potrebnih izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet kako bi se u obzir uzeo tehnički i znanstveni napredak te kako bi se omogućilo da se ►C2 veterinarski lijekovi ◀ proizvode i provjeravaju s pomoću opće prihvaćenih znanstvenih metoda, kako je predviđeno u članku 58. stavku 3.;
6. obveza održavanja ažurnim ►C2 sažetka opisa svojstava lijeka ◀, ►C2 upute o lijeku ◀ i označivanja u skladu s aktualnim znanstvenim spoznajama, kako je predviđeno u članku 58. stavku 4.;
7. obveza evidentiranja u ►C2 bazi podataka o lijekovima ◀ datuma stavljanja njegovih odobrenih ►C2 veterinarskih lijekova ◀ u promet i informacija o dostupnosti za svaki ►C2 veterinarski lijek ◀ proizvod u svakoj relevantnoj državi članici te, ovisno o slučaju, datuma eventualne suspenzije ili ukidanja dotičnih odobrenja za stavljanje u promet, ►C2 kao i podataka o opsegu prodaje lijeka, kako je predviđeno u članku 58. stavku 6. odnosno stavku 11. ◀;
8. obveza da se u određenom roku na zahtjev nadležnog tijela ili Agencije dostave svi podaci kojima se pokazuje da je omjer koristi i rizika i dalje pozitivan, kako je predviđeno u članku 58. stavku 9.;
9. obveza pružanja svih novih informacija koje bi mogle dovesti do izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet, obveza obavješćivanja o svim zabranama ili ograničenjima koje odrede nadležna tijela bilo koje zemlje u kojoj je ►C2 veterinarski lijek ◀ stavljen u promet, ►C2 ili obveza pružanja svih informacija koje bi mogle utjecati na ocjenu rizika i koristi lijeka, kako je predviđeno u članku 58. stavku 10. ◀;
10. obveza stavljanja ►C2 veterinarskog lijeka ◀ u promet u skladu sa sadržajem ►C2 sažetka opisa svojstava lijeka ◀ i označivanjem te ►C2 uputom o lijeku ◀, kako je navedeno u odobrenju za stavljanje u promet;
11. obveza evidentiranja i izvješćivanja o sumnjama na štetne događaje za njihove ►C2 veterinarske lijekove ◀, u skladu s člankom 76. stavkom 2.;
12. obveza prikupljanja posebnih farmakovigilancijskih podataka uz podatke navedene u članku 73. stavku 2. i provođenja studija o praćenju nakon stavljanja u promet, u skladu s člankom 76. stavkom 3.;
13. obveza osiguravanja da su javne objave koje se odnose na farmakovigilancijske informacije objektivne i da ne dovode u zabludu te da se o njima obavješćuje Agenciju, kako je predviđeno u članku 77. stavku 11.;
14. obveza vođenja farmakovigilancijskog sustava za ispunjavanje zadaća farmakovigilancije, uključujući održavanje glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu u skladu s člankom 77.;

**▼B**

15. obveza da se na zahtjev Agencije dostavi preslika glavnog spisa o sustavu farmakovigilancije, kako je predviđeno u članku 79. stavku 6;
16. obveza provođenja postupka upravljanja signalima i bilježenja rezultata i ishoda tog postupka u skladu s člankom 81. stavicima 1. i 2.;
17. obveza pružanja Agenciji svih dostupnih informacija koje se odnose na upućivanje radi zaštite interesa Unije, kako je navedeno u članku 82. stavku 3.



## PRILOG IV.

## KORELACIJSKA TABLICA

Direktiva 2001/82/EZ	Ova Uredba
Članak 1.	Članak 4.
Članak 2. stavak 1.	Članak 2. stavak 1.
Članak 2. stavak 2.	Članak 3.
Članak 2. stavak 3.	Članak 2. stavci 2., 3., i 4.
Članak 3.	Članak 2. stavak 4.
Članak 4. stavak 2.	Članak 5. stavak 6.
Članak 5.	Članak 5.
Članak 5. stavak 1. druga rečenica	Članak 38. stavak 3.
Članak 5. stavak 2.	Članak 58. stavak 1.
Članak 6. stavci 1. i 2.	Članak 8. stavak 3.
Članak 6. stavak 3.	Članak 8. stavak 4.
Članak 7.	Članak 116.
Članak 8.	Članak 116.
Članak 8. treća rečenica	
Članak 9.	Članak 9.
Članak 10.	Članak 112.
Članak 11.	Članci 113., 114. i 115.
Članak 12.	Članak 8.
Članak 13. stavak 1.	Članak 18.
Članak 13. stavak 2.	Članak 4. stavci 8. i 9.
Članak 13. stavci 3. i 4.	Članak 19.
Članak 13. stavak 5.	Članci 38., 39. i 40.
Članak 13. stavak 6.	Članak 41.
Članak 13.a	Članak 22.
Članak 13.b	Članak 20.
Članak 13.c	Članak 21.
Članak 14.	Članak 35.
Članak 16.	Članak 85.
Članak 17.	Članak 86.
Članak 18.	Članak 87.
Članak 19.	Članak 85.
Članak 20.	Članak 85.
Članak 21. stavak 1.	Članak 47.
Članak 21. stavak 2.	Članak 46.
Članak 22.	Članak 48.

▼B

Direktiva 2001/82/EZ	Ova Uredba
Članak 23.	Članci 28. i 29.
Članak 24.	Članak 30.
Članak 25.	Članak 33.
Članak 26. stavak 3.	Članci 25. i 26.
Članak 27.	Članak 58.
Članak 27.a	Članak 58. stavak 6.
Članak 27.b	Članak 60.
Članak 28.	Članak 5. stavak 2.
Članak 30.	Članak 37.
Članak 31.	Članci 142. i 143.
Članak 32.	Članci 49. i 52.
Članak 33.	Članak 54.
Članak 35.	Članak 82.
Članak 36.	Članak 83.
Članak 37.	Članak 84.
Članak 38.	Članak 84.
Članak 39.	Članak 60.
Članak 40.	Članak 129.
Članak 44.	Članak 88.
Članak 45.	Članak 89.
Članak 46.	Članak 90.
Članak 47.	Članak 90.
Članak 48.	Članak 92.
Članak 49.	Članak 90.
Članak 50.	Članci 93. i 96.
Članak 50.a	Članak 95.
Članak 51.	Članak 89.
Članak 52.	Članak 97.
Članak 53.	Članak 97.
Članak 55.	Članak 97.
Članak 56.	Članak 97.
Članak 58.	Članci 10. i 11.
Članak 59.	Članak 12.
Članak 60.	Članak 11. stavak 4.
Članak 61.	Članak 14.
Članak 64.	Članak 16.
Članak 65.	Članci 99. i 100.
Članak 66.	Članak 103.

▼B

Direktiva 2001/82/EZ	Ova Uredba
Članak 67.	Članak 34.
Članak 68.	Članak 103.
Članak 69.	Članak 108.
Članak 70.	Članak 111.
Članak 71.	Članak 110.
Članak 72.	Članak 73.
Članak 73.	Članci 73. i 74.
Članak 74.	Članak 78.
Članak 75.	Članak 77.
Članak 76.	Članak 79.
Članak 78. stavak 2.	Članak 130.
Članak 80.	Članak 123.
Članak 81.	Članak 127.
Članak 82.	Članak 128.
Članak 83.	Članci 129. i 130.
Članak 84.	Članak 134.
Članak 85. stavci 1. i 2.	Članak 133.
Članak 85. stavak 3.	Članci 119. i 120.
Članak 87.	Članak 79. stavak 2.
Članak 88.	Članak 146.
Članak 89.	Članak 145.
Članak 90.	Članak 137.
Članak 93.	Članak 98.
Članak 95.	Članak 9. stavak 2.
Članak 95.a	Članak 117.