

32001L0082

28.11.2001.

SLUŽBENI LIST EUROPSKIH ZAJEDNICA

L 311/1

DIREKTIVA 2001/82/EZ EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA
od 6. studenoga 2001.
o zakoniku Zajednice o veterinarsko-medicinskim proizvodima

EUROPSKI PARLAMENT I VIJEĆE EUROPSKE UNIJE,

uzimajući u obzir Ugovor o osnivanju Europske zajednice, a posebno njegov članak 95.,

uzimajući u obzir prijedlog Komisije,

uzimajući u obzir mišljenje Europskoga gospodarskog i socijalnog odbora ⁽¹⁾,

u skladu s postupkom utvrđenim u članku 251. Ugovora ⁽²⁾,

budući da:

- (1) Direktiva Vijeća 81/851/EEZ od 28. rujna 1981. o usklađivanju zakonodavstava država članica o veterinarsko-medicinskim proizvodima ⁽³⁾, Direktiva Vijeća 81/852/EEZ od 28. rujna 1981. o usklađivanju zakonodavstava država članica u odnosu na analitičke, farmakotoksikološke i kliničke standarde i protokole za testiranje veterinarsko-medicinskih proizvoda ⁽⁴⁾, Direktiva Vijeća 90/677/EEZ od 13. prosinca 1999. o proširenju područja primjene Direktive 81/851/EEZ o usklađivanju zakonodavstava država članica u vezi s veterinarsko-medicinskim proizvodima i o utvrđivanju dodatnih odredaba za imunološke veterinarsko-medicinske proizvode ⁽⁵⁾ i Direktiva Vijeća 92/74/EEZ od 22. rujna 1992. o proširenju opsega Direktive 81/851/EEZ o usklađivanju odredaba zakona i drugih propisa o veterinarsko-medicinskim proizvodima i o utvrđivanju dodatnih odredaba o homeopatskim veterinarsko-medicinskim proizvodima ⁽⁶⁾, često su i znatno mijenjane; zbog jasnoće i racionalizacije ove Direktive potrebno je stoga kodificirati objedinjavanjem u jedinstveni tekst.

- (2) Osnovna svrha svih propisa za proizvodnju i distribuciju veterinarsko-medicinskim proizvodima mora biti zaštita javnog zdravlja.

- (3) Međutim, taj se cilj mora postići sredstvima koja neće sprečavati razvoj farmaceutske industrije i promet veterinarsko-medicinskih proizvoda u Zajednici.

- (4) Ako u državama članicama već i postoje neke odredbe utvrđene zakonom i drugim propisima o veterinarsko-medicinskim proizvodima, te se odredbe razlikuju u bitnim načelima. To dovodi do ometanja prometa veterinarsko-medicinskih proizvoda u Zajednici i izravno utječe na funkcioniranje unutarnjeg tržišta.

- (5) Prema tome, te zapreke potrebno je ukloniti; međutim, to nužno vodi usklađivanju odgovarajućih odredbi.

- (6) Potrebno je, s gledišta javnog zdravlja i slobodnog kretanja veterinarsko-medicinskih proizvoda, da nadležna tijela raspolažu svim korisnim podacima o odobrenim veterinarsko-medicinskim proizvodima u obliku odobrenih sažetaka opisa svojstava proizvoda.

- (7) Izuzimajući one veterinarsko-medicinske proizvode na koje se primjenjuje centralizirani postupak odobravanja Zajednice, utvrđen Uredbom Vijeća (EEZ) br. 2309/93 od 22. srpnja 1993. o utvrđivanju postupaka Zajednice za odobravanje i nadzor lijekova za humanu i veterinarsku primjenu i o osnivanju Europske agencije za ocjenu lijekova ⁽⁷⁾, odobrenje za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet jedne države članice treba prihvatiti nadležno tijelo druge države članice, osim ako ne postoje ozbiljni razlozi za pretpostavku da bi odobrenje tog veterinarsko-medicinskog proizvoda moglo predstavljati opasnost za zdravlje ljudi i zdravlje životinja ili za okoliš; u slučaju neslaganja između država članica

⁽¹⁾ SL C 75, 15.3.2000., str. 11.

⁽²⁾ Mišljenje Europskog parlamenta od 3. srpnja 2001. (još nije objavljeno u Službenom listu) i Odluka Vijeća od 27. rujna 2001.

⁽³⁾ SL L 317, 6.11.1981., str. 1., Direktiva kako je zadnje izmijenjena Direktivom Komisije 2000/37/EZ (SL L 139, 10.6.2000., str. 25.).

⁽⁴⁾ SL L 317, 6.11.1981., str. 16., Direktiva kako je zadnje izmijenjena Direktivom Komisije 1999/104/EZ (SL L 3, 6.1.2000., str. 18.).

⁽⁵⁾ SL L 373, 31.12.1990., str. 26.

⁽⁶⁾ SL L 297, 13.10.1992., str. 12.

⁽⁷⁾ SL L 214, 24.8.1993., str. 1., Uredba kako je izmijenjena Uredbom (EZ) br. 649/98 (SL L 88, 24.3.1998., str. 7.).

- u vezi s kakvoćom, neškodljivošću ili djelotvornošću veterinarsko-medicinskog proizvoda, znanstvenu ocjenu tog pitanja potrebno je izvršiti na razini Zajednice, a na temelju nje će se donijeti jedinstvena odluka na spornom području koja obvezuje te države članice. Tu Odluku potrebno je donijeti po hitnom postupkom koji osigurava usku suradnju između Komisije i država članica.
- (8) U tu svrhu potrebno je osnovati Odbor za veterinarsko-medicinske proizvode u okviru Europske agencije za ocjenu lijekova, kako je predviđeno gore navedenom Uredbom (EEZ) br. 2309/93.
- (9) Ova je Direktiva samo jedna faza u postizanju cilja slobodnog kretanja veterinarsko-medicinskih proizvoda. Međutim, u svjetlu stečenog iskustva, posebno unutar Odbora za veterinarsko-medicinske proizvode, za uklanjanje preostalih zapreka slobodi kretanja potrebne su nove mjere.
- (10) Ljekovita hrana za životinje nije obuhvaćena ovom Direktivom. Međutim, potrebno je, kako zbog javnog zdravlja tako i zbog ekonomskih razloga, zabraniti uporabu neodobrenih veterinarsko-medicinskih proizvoda u proizvodnji lijekovite hrane za životinje.
- (11) Pojmovi štetnosti i terapijske djelotvornosti mogu se razmatrati samo u uzajamnom odnosu i njihov značaj je relativan, a ovisi o napretku znanstvenih spoznaja i uporabi za koju je veterinarsko-medicinski proizvod namijenjen. Podrobni podaci i dokumentacija koji moraju biti priloženi zahtjevu za odobrenje za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet moraju dokazati da korist zbog djelotvornosti nadmašuje moguće rizike. Ako se to ne može dokazati, zahtjev se mora odbiti.
- (12) Odobrenje za stavljanje u promet potrebno je uskratiti ako veterinarsko-medicinski proizvod nema terapijski učinak ili nema dovoljno dokaza za takav učinak. Podrazumijeva se da je pojam terapijskog učinka onaj koji navode proizvođači.
- (13) To odobrenje za stavljanje u promet treba se također uskratiti ako navedena karencija nije dovoljno duga da se uklone opasnosti za zdravlje uzrokovane reziduama.
- (14) Prije nego se izda odobrenje za stavljanje imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet proizvođač mora dokazati da može postići podudarnost svih serija.
- (15) Nadležna tijela trebaju također biti ovlaštena zabraniti uporabu imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda ako imunološki odgovori liječene životinje utječu na nacionalne ili programe Zajednice za dijagnosticiranje, iskorjenjivanje ili suzbijanje bolesti životinja.
- (16) Poželjno je korisnicima homeopatskih veterinarsko-medicinskih proizvoda odmah vrlo jasno ukazati na njihovu homeopatsku narav i pružiti dovoljna jamstva za njihovu kakvoću i neškodljivost.
- (17) Pravila koja se odnose na proizvodnju, kontrolu i nadzor nad homeopatskim veterinarsko-medicinskim proizvodima moraju biti usklađena kako bi se u cijeloj Zajednici omogućilo stavljanje u promet veterinarsko-medicinskih proizvoda koji su sigurni i dobre kakvoće.
- (18) Uzimajući u obzir posebne značajke tih homeopatskih veterinarsko-medicinskih proizvoda, npr. vrlo nisku razinu djelatnih tvari koje sadržavaju te da je na njih teško primijeniti uobičajene statističke metode za klinička ispitivanja, poželjno je predvidjeti posebni, pojednostavljeni postupak registracije za one tradicionalne homeopatske veterinarsko-medicinske proizvode koji se stavljaju u promet bez terapijskih indikacija te u farmaceutskom obliku i doziranju koji ne predstavljaju opasnost za životinje.
- (19) Uobičajena pravila koja se odnose na izdavanje odobrenja za stavljanje u promet veterinarsko-medicinskih proizvoda moraju se primjenjivati na homeopatske veterinarsko-medicinske proizvode koji se stavljaju u promet za terapijske indikacije ili u obliku koji bi mogao predstavljati opasnost, pri čemu se opasnosti moraju procijeniti u odnosu na željeni terapijski učinak. Države članice trebaju imati mogućnost primjenjivati određena pravila za ocjenjivanje rezultata ispitivanja i pokusa za utvrđivanje neškodljivosti i djelotvornosti veterinarsko-medicinskih proizvoda za kućne ljubimce i egzotične vrste, pod uvjetom da o tome obavijeste Komisiju.
- (20) Kako bi bolje zaštitile zdravlje ljudi i zdravlje životinja i kako bi se izbjeglo nepotrebno udvostručavanje napora tijekom razmatranja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, države članice trebaju sustavno pripremati izvješća o procjeni za svaki veterinarsko-medicinski proizvod koji odobre i na zahtjev izvješća razmjenjivati. Osim toga, država članica treba imati mogućnost obustaviti razmatranje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet koji se upravo aktivno razmatra u drugoj državi članici s ciljem prihvaćanja odluke koju će donijeti ta država članica.
- (21) Kako bi se olakšalo kretanje veterinarsko-medicinskih proizvoda i spriječilo da se ispitivanja obavljena u

- jednoj državi članici ne ponavljaju u drugoj, na veterinarsko-medicinske proizvode potrebno je primijeniti minimalne zahtjeve za proizvodnju i uvoz iz trećih zemalja te izdavanje odgovarajućih odobrenja.
- (22) Kakvoću veterinarsko-medicinskih proizvoda koji se proizvode u Zajednici potrebno je osigurati zahtjevom njihove sukladnosti s načelima dobre proizvođačke prakse za veterinarsko-medicinske proizvode neovisno od njihovog konačnog odredišta.
- (23) Također je potrebno poduzeti mjere kako bi se osiguralo da distributeri veterinarsko-medicinskih proizvoda imaju ovlaštenje država članica te da vode primjerenu evidenciju.
- (24) Standardi i protokoli za izvođenje ispitivanja i pokusa na veterinarsko-medicinskim proizvodima učinkovito su sredstvo kontrole tih proizvoda, a time i zaštite javnog zdravlja, te mogu olakšati kretanje tih proizvoda utvrđivanjem jedinstvenih pravila za izvođenje ispitivanja i sastavljanje dokumentacije, omogućujući nadležnim tijelima donošenje odluka na temelju ujednačenih ispitivanja, pozivajući se na ujednačena mjerila, pridonoseći tako smanjenju razlika u ocjenjivanju.
- (25) Preporučuje se jasnije odrediti slučajeve za koje nije potrebno dostaviti rezultate farmakoloških i toksikoloških ispitivanja ili kliničkih ispitivanja da bi se dobilo odobrenje za veterinarsko-medicinski proizvod koji je bitno sličan inovativnom proizvodu, istovremeno osiguravajući da se inovativni oblici ne dovedu u nepovoljni položaj. Međutim, postoje razlozi javnog poretka da se na životinjama ne ponavljaju ispitivanja bez opravdanog razloga.
- (26) Nakon uspostave unutarnjeg tržišta, neke posebne kontrole koje osiguravaju kakvoću veterinarsko-medicinskih proizvoda koji se uvoze iz trećih zemalja mogu se napustiti, ali jedino pod uvjetom da je Zajednica donijela odgovarajuća rješenja kako bi se osiguralo da se potrebne kontrole provode u državi izvoznici.
- (27) Kako bi se osigurala stalna neškodljivost veterinarsko-medicinskih proizvoda u uporabi, potrebno je osigurati da se sustavi farmakovigilancije u Zajednici stalno prilagođavaju znanstvenom i tehničkom napretku.
- (28) U svrhu zaštite javnog zdravlja potrebno je prikupljati i ocjenjivati odgovarajuće podatke o nuspojavama u ljudi povezanim s uporabom veterinarsko-medicinskih proizvoda.
- (29) Sustavi farmakovigilancije trebaju uzeti u obzir i podatke o nedostatku djelotvornosti.
- (30) Uz to, prikupljanje podataka o nuspojavama uzrokovanim uporabom izvan odobrene indikacije, istraživanja o valjanosti karencije i o mogućim ekološkim problemima mogu doprinijeti poboljšanju redovitog nadziranja dobre uporabe veterinarsko-medicinskih proizvoda.
- (31) Potrebno je uzeti u obzir promjene do kojih dolazi zbog međunarodnog usklađivanja pojmova, terminologije i tehnološkog razvitka na polju farmakovigilancije.
- (32) Sve većom uporabom elektroničkih sredstava za prenošenje podataka o nuspojavama veterinarsko-medicinskih proizvoda koji su u prometu unutar Zajednice potrebno je omogućiti uspostavu jedinstvenog mjesta za prijavljivanje nuspojava i istovremeno osigurati da se ti podaci dostavljaju nadležnim tijelima svih država članica.
- (33) U interesu je Zajednice da osigura da veterinarski sustavi farmakovigilancije za veterinarsko-medicinske proizvode odobrene centraliziranim postupkom i one odobrene drugim postupcima budu dosljedni.
- (34) Nositelji odobrenja za stavljanje u promet trebaju biti proaktivno odgovorni za trajnu farmakovigilanciju nad veterinarsko-medicinskim proizvodima koje stavljaju u promet.
- (35) Mjere potrebne za provedbu ove Direktive potrebno je usvojiti u skladu s Odlukom Vijeća 1999/468/EZ od 28. lipnja 1999. o utvrđivanju postupaka za izvršavanje provedbenih ovlasti dodijeljenih Komisiji ⁽¹⁾.
- (36) Kako bi se poboljšala zaštita javnog zdravlja, potrebno je navesti da se hrana za prehranu ljudi ne smije uzimati od životinja koje su se koristile u kliničkim ispitivanjima veterinarsko-medicinskih proizvoda ako nije bila utvrđena najveća dopuštena količina rezidua tog veterinarsko-medicinskog proizvoda u skladu s odredbama Uredbe Vijeća (EEZ) br. 2377/90 od 26. lipnja 1990. o utvrđivanju postupka Zajednice za određivanje najvećih dopuštenih količina rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla ⁽²⁾.
- (37) Komisija treba biti ovlaštena za donošenje potrebnih promjena kako bi se Prilog I. prilagodio znanstvenom i tehničkom napretku.

⁽¹⁾ SL L 184, 17.7.1999., str. 23.

⁽²⁾ SL L 224, 18.8.1990., str. 1. Uredba kako je zadnje izmijenjena Uredbom Komisije (EZ) br. 1274/2001 (SL L 175, 28.6.2001., str. 14.).

(38) Ova Direktiva ne smije dovesti u pitanje obveze država članica u vezi s rokovima za prenošenje Direktiva iz Priloga II. dijela B,

DONIJELI SU OVU DIREKTIVU:

GLAVA I.

DEFINICIJE

Članak 1.

Za potrebe ove Direktive, sljedeći pojmovi imaju sljedeće značenje:

1. Zaštićeni veterinarsko-medicinski proizvod:

Svaki gotovi veterinarsko-medicinski proizvod koji je stavljen u promet pod posebnim nazivom i u posebnom pakovanju.

2. Veterinarsko-medicinski proizvod:

Svaka tvar ili mješavina tvari za liječenje ili sprečavanje bolesti životinja.

Svaka tvar ili mješavina tvari koja se može primijeniti na životinjama radi postavljanja medicinske dijagnoze ili u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija u životinja također se smatra veterinarsko-medicinskim proizvodom.

3. Gotovi veterinarsko-medicinski proizvod:

Svaki veterinarsko-medicinski proizvod pripremljen unaprijed, koji nije u skladu s pojmom zaštićenog veterinarsko-medicinskog proizvoda i koji se prodaje u farmaceutskom obliku koji se može uporabljivati bez daljnje prerade.

4. Tvar:

Svaka tvar, neovisno od podrijetla, koja može biti:

- ljudskog podrijetla, npr. ljudska krv i proizvodi iz ljudske krvi,
- životinjskog podrijetla, npr. mikroorganizmi, cijele životinje, dijelovi tkiva, izlučevine životinja, toksini, ekstrakti, proizvodi od krvi,
- biljnog podrijetla, npr. mikroorganizmi, bilje, dijelovi bilja, izlučevine bilja, ekstrakti,
- kemijskog podrijetla, npr. elementi, prirodne kemijske tvari i kemijski proizvodi dobiveni kemijskom reakcijom ili sintezom.

5. Premiks za proizvodnju lijekovite hrane za životinje:

Svaki veterinarsko-medicinski proizvod pripremljen unaprijed radi naknadne proizvodnje lijekovite hrane za životinje.

6. Ljekovita hrana za životinje:

Svaka mješavina jednog ili više veterinarsko-medicinskog proizvoda i hrane za životinje ili hrana za životinje koja je pripremljena kao gotova za stavljanje u promet i namijenjena davanju životinjama bez daljnje prerade zbog svojih ljekovitih ili preventivnih svojstava ili drugih svojstava veterinarsko-medicinskog proizvoda iz točke 2. ovog članka.

7. Imunološki veterinarsko-medicinski proizvod:

Veterinarsko-medicinski proizvod koji se primjenjuje kod životinja u svrhu stvaranja aktivnog ili pasivnog imuniteta ili dijagnosticanja imunostanjanja.

8. Homeopatski veterinarsko-medicinski proizvod:

Svaki veterinarsko-medicinski proizvod izrađen od proizvoda, tvari ili mješavina koje se zovu homeopatske izvorne tinkture u skladu s homeopatskim postupkom proizvodnje opisanim u Europskoj farmakopeji ili, u nedostatku te farmakopeje, u farmakopejama koje se trenutno službeno koriste u državama članicama.

Homeopatski veterinarsko-medicinski proizvod može također sadržavati nekoliko sastojaka.

9. Karencija:

Razdoblje koje mora proteći od posljednje primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda na životinjama pod normalnim uvjetima uporabe i proizvodnje hrane od takvih životinja, kako bi se osiguralo da ta hrana ne sadržava rezidue u količinama većim od najvećih dopuštenih količina utvrđenih Uredbom (EEZ) br. 2377/90.

10. Nuspojava:

Reakcija koja je štetna i neželjena i koja se javlja pri primjeni doza koje se normalno primjenjuju na životinje u profilaksi, dijagnosticanju ili liječenju bolesti ili u svrhu prilagodbe fiziološke funkcije.

11. Nuspojava kod ljudi:

Reakcija koja je štetna i neželjena i koja se javlja kod čovjeka nakon izlaganja veterinarsko-medicinskom proizvodu.

12. *Ozbiljna nuspojava:*

Nuspojava koja ima za posljedicu smrt, po život je opasna, može izazvati značajni invaliditet ili nesposobnost, manju od rođenja, ili ostavlja trajne ili dugotrajne posljedice na liječenoj životinji.

13. *Neočekivana nuspojava:*

Svaka nuspojava čija priroda, jačina i ishod nije opisana u sažetku opisa svojstava proizvoda.

14. *Periodična izvješća o neškodljivosti:*

Periodična izvješća koja sadržavaju podatke iz članka 75.

15. *Studija o praćenju nakon stavljanja veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet:*

Farmakoepidemiološko ispitivanje ili kliničko ispitivanje obavljeno u skladu s uvjetima iz odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet koje se provodi s ciljem utvrđivanja i istraživanja sigurnosnih rizika povezanih s odobrenim veterinarsko-medicinskim proizvodom.

16. *Uporaba kod neodobrenih indikacija:*

Uporaba veterinarsko-medicinskog proizvoda koja nije u skladu sa sažetkom opisa svojstava proizvoda, uključujući i pogrešnu uporabu i ozbiljnu zlouporabu proizvoda.

17. *Veleprodajna djelatnost s veterinarsko-medicinskim proizvodima:*

Svaka djelatnost koja obuhvaća kupovinu, prodaju, uvoz, izvoz ili bilo koju drugu komercijalnu transakciju veterinarsko-medicinskih proizvoda, bilo zbog ostvarivanja ili neostvarivanja dobiti, osim:

— isporuke koju obavlja proizvođač veterinarsko-medicinskih proizvoda koje on sam proizvodi,

— maloprodajne isporuke veterinarsko-medicinskih proizvoda od strane osoba koje su ovlaštene obavljati takve isporuke u skladu s člankom 66.

18. *Agencija:*

Europska agencija za ocjenu lijekova osnovana Uredbom (EEZ) br. 2309/93.

19. *Rizik za zdravlje ljudi ili životinja ili za okoliš:*

Svaki rizik povezan s kakvoćom, neškodljivošću i djelotvornošću veterinarsko-medicinskog proizvoda.

GLAVA II.

PODRUČJE PRIMJENE

Članak 2.

Odredbe ove Direktive primjenjuju se na veterinarsko-medicinske proizvode namijenjene stavljanju u promet između ostalog u obliku veterinarsko-medicinskih proizvoda, gotovih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili premiksa za proizvodnju ljekovite hrane za životinje.

Članak 3.

Ova se Direktiva ne primjenjuje na:

1. ljekovitu hranu za životinje kako je utvrđeno Direktivom Vijeća 90/167/EEZ od 26. ožujka 1990. o utvrđivanju uvjeta kojima se uređuje priprema, stavljanje na tržište i korištenje ljekovite hrane za životinje u Zajednici ⁽¹⁾;

Međutim, ljekovita hrana za životinje može se proizvoditi samo od premiksa koji su odobreni u skladu s ovom Direktivom;

2. inaktivirane imunološke veterinarsko-medicinske proizvode koji su proizvedeni od patogenih organizama i antigena dobivenih od jedne ili više životinja s gospodarstva i koji se upotrebljavaju za liječenje te životinje ili tih životinja s toga gospodarstva na istoj lokaciji;

3. bilo koji veterinarsko-medicinski proizvod pripremljen u ljekarni na temelju recepta za pojedinu životinju (poznat pod imenom magistralni pripravak);

4. bilo koji veterinarsko-medicinski proizvod pripremljen u ljekarni na temelju recepture iz farmakopeje, a koji je namijenjen izravnoj isporuci krajnjem korisniku (poznat pod imenom galenski pripravak);

5. veterinarsko-medicinski proizvod koji se temelji na radioaktivnim izotopima;

6. bilo koje dodatke obuhvaćene Direktivom Vijeća 70/524/EEZ od 23. studenoga 1970. o dodacima hrani za životinje ⁽²⁾ koji su umiješani u hranu za životinje i dopunske krmne smjese u skladu s tom Direktivom.

Međutim, prilikom primjene članka 10. stavka 1. točke (c) i stavka 2., države članice mogu voditi računa o veterinarsko-medicinskim proizvodima na koje se odnose točke 3. i 4. stavka 1. ovog članka.

Članak 4.

1. Države članice mogu odrediti da se ova Direktiva ne primjenjuje na neaktivirane imunološke veterinarsko-medicinske proizvode koji su proizvedeni od patogenih organizama i antigena dobivenih od jedne ili više životinja s gospodarstva i koji se upotrebljavaju za liječenje te životinje ili tih životinja s toga gospodarstva na istoj lokaciji;

⁽¹⁾ SL L 92, 7.4.1990., str. 42.

⁽²⁾ SL L 270, 14.12.1970., str. 1., Direktiva kako je zadnje izmijenjena Uredbom Komisije (EZ) br. 45/1999 (SL L 6, 12.1.1999., str. 3.).

2. Države članice na svom području mogu dozvoliti iznimke od odredbi članka 5., 7. i 8. za veterinarsko-medicinske proizvode koji su isključivo namijenjeni akvarijskim ribicama, pticama koje se drže u krletkama, golubovima listonošama, životinjama za terarije i malim glodavcima pod uvjetom da ti proizvodi ne sadržavaju tvari čija uporaba zahtjeva veterinarsku kontrolu te da su poduzete sve moguće mjere da se spriječi neovlaštena uporaba tih proizvoda za druge životinje.

GLAVA III.

PROMET

POGLAVLJE 1.

Odobrenje za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet

Članak 5.

Niti jedan veterinarsko-medicinski proizvod ne može se staviti u promet države članice ako za njega nadležno tijelo te države članice nije izdalo odobrenje za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet u skladu s ovom Direktivom ili je odobrenje za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet izdano u skladu s Uredbom (EEZ) br. 2309/93.

Članak 6.

Da bi veterinarsko-medicinski proizvod mogao biti predmetom odobrenja za stavljanje u promet u svrhu njegove primjene na životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, djelatna tvar koju sadržava mora biti navedena u prilogima I., II. ili III. Uredbi (EEZ) br. 2377/90.

Članak 7.

U slučaju da zdravstvena situacija tako nalaže, država članica može u skladu s ovom Direktivom odobriti stavljanje u promet ili primjenu na životinjama veterinarsko-medicinskih proizvoda koji su odobreni u drugoj državi članici.

Članak 8.

U slučaju posebno opasne zarazne bolesti države članice mogu privremeno, u nedostatku odgovarajućeg veterinarsko-medicinskog proizvoda i nakon što obavijeste Komisiju o detaljnim uvjetima za uporabu, dopustiti uporabu imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet.

Članak 9.

Niti jedan veterinarsko-medicinski proizvod ne može se primijeniti na životinjama ako za njega nije izdano odobrenje za stavljanje u promet, osim u slučaju ispitivanja veterinarsko-medicinskih proizvoda iz članka 12. stavka 3. točke (j) koje

su prihvatila nadležna nacionalna tijela nakon obavješćivanja ili odobravanja u skladu s važećim nacionalnim propisima.

Članak 10.

1. Ako u državi članici ne postoji odobreni veterinarsko-medicinski proizvod za pojedina stanja životinja, države članice mogu iznimno, a posebno da bi se spriječila nepotrebna patnja tih životinja, dopustiti veterinaru da primijeni ili da se na njegovu/njezinu osobnu odgovornost na pojedinoj životinji ili na malom broju životinja na određenom gospodarstvu primijeni:

- (a) veterinarsko-medicinski proizvod koji je odobren u toj državi članici u skladu s ovom Direktivom ili u skladu s Uredbom (EEZ) br. 2309/93 za primjenu na drugim vrstama životinja ili za druga stanja u istih vrsta životinja; ili
- (b) ako ne postoji proizvod iz točke (a) ovog članka, primijeni lijek koji je odobren u toj državi članici za uporabu na ljudima u skladu s Direktivom 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu⁽¹⁾ ili u skladu s Uredbom (EEZ) br. 2309/93; ili
- (c) ako ne postoji proizvod iz točke (b) ovog članka, a u zakonskim okvirima te države članice, veterinarsko-medicinski proizvod koji je za svaki slučaj posebno, pripremila za to ovlaštena osoba na temelju nacionalnog zakonodavstva, u skladu s uvjetima za propisivanje veterinarsko-medicinskih proizvoda.

Za potrebe ovog stavka pojam „jedna životinja ili mali broj životinja na određenom gospodarstvu” također obuhvaća kućne ljubimce i potrebno ga je tumačiti fleksibilnije za male i egzotične vrste životinja koje se ne koriste za proizvodnju hrane.

2. Odredbe stavka 1. ovog članka primjenjuju se pod uvjetom da lijek ili veterinarsko-medicinski proizvod koji se daje životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane sadržava samo tvari koje se mogu naći u veterinarsko-medicinskom proizvodu koji je za te životinje odobren u toj državi članici te pod uvjetom da, ako se radi o životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, odgovorni veterinar odredi odgovarajuću karenciju.

Ako za veterinarsko-medicinski proizvod koji se primjenjuje nije navedeno razdoblje karencije za odnosnu vrstu životinje, utvrđeno razdoblje karencije ne smije biti kraće od:

| | |
|------------------|---|
| 7 dana | za jaja, |
| 7 dana | za mlijeko, |
| 28 dana | za meso peradi i sisavaca, uključujući masno tkivo i iznutrice, |
| 500 stupanj-dana | za ribu. |

⁽¹⁾ SL L 311, 28.11.2001., str. 67.

U odnosu na homeopatske veterinarsko-medicinske proizvode u kojima je razina djelatnih tvari jednaka ili manja od jednog dijela na milijun, razdoblje karencije iz podstavaka 1. i 2. ovog stavka smanjuje se na nula dana.

Članak 11.

U slučaju da veterinar primjenjuje odredbu članka 10., on mora voditi odgovarajuću evidenciju o datumu pregleda životinja, podacima o vlasniku, broju liječenih životinja, dijagnozama, propisanim lijekovima/veterinarsko-medicinskim proizvodima, primijenjenim dozama, trajanju primjene i preporučenim razdobljima karencije, a te evidencije moraju biti dostupne za inspekcijski pregled nadležnim tijelima tijekom razdoblja od najmanje tri godine. Ovaj zahtjev države članice mogu proširiti na životinje koje se ne koriste za proizvodnju hrane.

Članak 12.

1. U svrhu izdavanja odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, na način drugačiji od postupka utvrđenog Uredbom (EZ) br. 2309/93, potrebno je podnijeti zahtjev nadležnom tijelu te države članice.

2. Odobrenje za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet može se izdati samo podnositelju zahtjeva s poslovnim nastanom u Zajednici.

3. Zahtjevu je potrebno priložiti sljedeće detaljne podatke i dokumente u skladu s Prilogom I.:

- (a) ime ili naziv pravne osobe i stalnu adresu ili registrirano sjedište osobe odgovorne za stavljanje proizvoda u promet, a ako su različiti, proizvođača ili više uključenih proizvođača te mjesta proizvodnje;
- (b) naziv veterinarsko-medicinskog proizvoda (zaštićeno ime, nezaštićeno ime sa zaštićenim znakom ili bez njega ili ime proizvođača ili znanstveni naziv ili formula sa zaštićenim znakom ili bez njega ili ime proizvođača);
- (c) kvalitativne i kvantitativne pojedinosti o svim sastojcima veterinarsko-medicinskog proizvoda, uz uporabu uobičajene terminologije, ali ne i empirijske kemijske formule te njegovo međunarodno nezaštićeno ime (INN) koje preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija, ako ono postoji;
- (d) opis načina proizvodnje;
- (e) terapijske indikacije, kontraindikacije i nuspojave;
- (f) doziranje za različite vrste životinja za koje je veterinarsko-medicinski proizvod namijenjen, njegov farmaceutski oblik, način i put primjene te preporučeni rok valjanosti;
- (g) prema potrebi, razloge zbog kojih je potrebno poduzimati mjere opreza i sigurnosne mjere prilikom čuvanja veterinarsko-medicinskog proizvoda, njegove primjene na životinjama te zbrinjavanja u otpad, zajedno s navodom mogućih

rizika koje bi veterinarsko-medicinski proizvod mogao predstavljati za okoliš, zdravlje ljudi, životinja ili bilja;

- (h) razdoblje karencije. Prema potrebi, podnositelj zahtjeva predlaže i opravdava dopuštenu granicu za rezidue koja je prihvatljiva za hranu bez rizika za potrošača, kao i rutinske metode analize koje nadležna tijela mogu koristiti za otkrivanje rezidua;
 - (i) opis metoda kontrolnih ispitivanja koje koristi proizvođač (kvalitativne i kvantitativne analize sastojaka i gotovog lijeka, posebna ispitivanja, npr. ispitivanja sterilnosti, ispitivanja za određivanje prisutnost pirogena, teških metala, ispitivanja stabilnosti, biološka i toksikološka ispitivanja, ispitivanja na međuproduktima);
 - (j) rezultate:
 - fizikalno-kemijskih, bioloških ili mikrobioloških ispitivanja,
 - toksikoloških i farmakoloških ispitivanja,
 - kliničkih ispitivanja.
 - (k) sažetak opisa svojstava veterinarsko-medicinskog proizvoda u skladu s člankom 14., jedan ili više oglednih primjeraka zajednog pakovanja veterinarsko-medicinskog proizvoda, zajedno s uputom za veterinarsko-medicinski proizvod;
 - (l) dokument koji dokazuje da je proizvođač u svojoj državi odobren za proizvodnju veterinarsko-medicinskih proizvoda;
 - (m) primjerke svih odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet izdanih u drugim državama članicama ili u trećoj zemlji za odgovarajući veterinarsko-medicinski proizvod, zajedno s popisom onih država članica u kojima se razmatra zahtjev za izdavanjem odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet podnesen u skladu s ovom Direktivom. Primjerke sažetaka opisa svojstva veterinarsko-medicinskog proizvoda koje je predložio podnositelj zahtjeva u skladu s člankom 14. ove Direktive ili koje je odobrilo nadležno tijelo države članice u skladu s člankom 25. ove Direktive te primjerke uputa za veterinarsko-medicinski proizvod koje su predložene, pojedinosti o svim odlukama kojima se odbija izdavanje odobrenja bilo u Zajednici ili trećoj zemlji te razloge za takvu odluku.
- Sve te podatke potrebno je redovito nadopunjavati;
- (n) u slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju nove djelatne tvari koje nisu navedene u Prilogu I., II. ili III. Uredbi (EEZ) br. 2377/90, primjerak dokumenata dostavljenih Komisiji u skladu s Prilogom V. toj Uredbi.

Članak 13.

1. Iznimno od odredaba članka 12. stavka 3. točke (j) i ne dovodeći u pitanje zakonodavstvo koje se odnosi na zaštitu industrijskog i trgovačkog vlasništva:

(a) podnositelj zahtjeva ne mora podnijeti rezultate toksikoloških i farmakoloških ispitivanja i kliničkih ispitivanja, ako može dokazati:

i. ili da je veterinarsko-medicinski proizvod bitno sličan veterinarsko-medicinskom proizvodu odobrenom na temelju zahtjeva u odnosnoj državi članici te da je nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet suglasan da se toksikološke, farmakološke i/ili kliničke reference iz dokumentacije o originalnom veterinarsko-medicinskom proizvodu mogu koristiti u svrhu razmatranja tog zahtjeva;

ii. ili na temelju detaljnih upućivanja na znanstvenu literaturu, da je sastojak ili da su sastojci veterinarsko-medicinskog proizvoda u provjerenoj medicinskoj uporabi i imaju priznatu djelotvornost i prihvatljivu razinu neškodljivosti;

iii. ili da je veterinarsko-medicinski proizvod bitno sličan veterinarsko-medicinskom proizvodu koji je najmanje šest godina odobren u Zajednici, u skladu s važećim odredbama Zajednice te da se nalazi u prometu u državi članici za koju se zahtjev podnosi; to razdoblje potrebno je produžiti na 10 godina u slučaju kad se veterinarsko-medicinski proizvodi visoke tehnologije odobravaju u skladu s postupcima iz članka 2. stavka 5. Direktive Vijeća 87/22/EEZ ⁽¹⁾. Nadalje, država članica može također produžiti to razdoblje na 10 godina jedinstvenom Odlukom koja obuhvaća sve veterinarsko-medicinske proizvode koji su u prometu na njezinom području, ako smatra da je to potrebno zbog zaštite javnog zdravlja. Države članice nisu obvezne primijeniti razdoblje od šest godina nakon datuma isteka patenta koji štiti originalni veterinarsko-medicinski proizvod;

(b) u slučaju novih veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju poznate sastojke koji do tada nisu bili korišteni u kombinaciji za terapijske svrhe, potrebno je dostaviti rezultate toksikoloških i farmakoloških ispitivanja te kliničkih ispitivanja koji se odnose na tu kombinaciju, dok odgovarajuća dokumentacija za svaki pojedini sastojak nije potrebna.

2. Prilog I. se u skladu sa stavkom 1. točkom (a) ii. primjenjuje na sličan način ako se, podnose reference na objavljene podatke.

Članak 14.

Sažetak opisa svojstava veterinarsko-medicinskog proizvoda sadrži sljedeće podatke:

1. ime veterinarsko-medicinskog proizvoda;

2. kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari i pomoćnih tvari, što je bitno za ispravnu primjenu medicinskog proizvoda; potrebno je koristiti međunarodne nezaštićene nazive koje preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija, ako ti nazivi postoje, a ako ne postoje, uobičajeno nezaštićeno ime ili kemijski opis;

3. farmaceutski oblik;

4. Farmakološka svojstva i, u mjeri u kojoj su ti podaci korisni za terapijske svrhe, farmakokinetičke podatke;

5. kliničke podatke:

5.1. ciljne vrste,

5.2. indikacije za primjenu, u kojima se navode ciljne vrste,

5.3. kontraindikacije,

5.4. nuspojave (učestalost i ozbiljnost),

5.5. posebne mjere opreza za primjenu,

5.6. uporabu tijekom graviditeta i laktacije,

5.7. interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija,

5.8. količine koje se primjenjuju i način primjene,

5.9. predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti) (prema potrebi)

5.10. posebna upozorenja za svaku ciljnu vrstu,

5.11. karencije,

5.12. posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinje;

6. Farmaceutske podatke:

6.1. glavne inkompatibilnosti,

6.2. rok valjanosti, ako je nužan nakon rekonstituiranja veterinarsko-medicinskog proizvoda ili ako se unutarnje pakovanje otvara prvi put,

6.3. posebne mjere opreza za čuvanje,

6.4. prirodu i sastav unutarnjeg pakovanja,

7. Ime ili naziv poduzeća i adresu ili registrirano sjedište nositelja odobrenja.

⁽¹⁾ SL L 15, 17.1.1987., str. 38. Direktiva stavljena izvan snage Direktivom 93/41/EEZ (SL L 214, 24.8.1993., str. 40.).

Članak 15.

1. Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da dokumente i detaljne podatke iz članka 12. stavka 3. točaka (h), (i), (j) i članka 13. stavku 1. izrade stručnjaci s odgovarajućom tehničkom ili stručnom kvalifikacijom prije nego ih se dostavi nadležnim tijelima.

Te dokumente i podatke potpisuju ti stručnjaci.

2. Ovisno o njihovoj konkretnoj kvalifikaciji, uloga je stručnjaka da:

(a) obavljaju poslove koji se ubrajaju u njihovu struku (analiziranje, farmakologija i slične eksperimentalne znanosti, klinička ispitivanja) i objektivno opišu dobivene rezultate, kako u kvantitativnom tako i kvalitativnom smislu;

(b) opišu svoje nalaze u skladu s Prilogom I. te da posebno naveđu:

i. ako se radi o analitičaru, udovoljava li veterinarsko-medicinski proizvod navedenom sastavu i sve razloge zbog kojih proizvođač mora koristiti određene kontrolne metode ispitivanja;

ii. ako se radi o farmakologu i stručnjaku odgovarajuće kvalifikacije:

— toksičnost veterinarsko-medicinskog proizvoda i uočena farmakološka svojstva,

— da li nakon primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda u normalnim uvjetima primjene i uz poštivanje preporučene karencije, hrana dobivena od liječenih životinja sadržava rezidue koje bi mogle biti opasne za zdravlje potrošača;

iii. ako se radi o kliničaru, jesu li kod životinja na kojima je primijenjen veterinarsko-medicinski proizvod utvrdili učinke koji odgovaraju podacima koje im je dostavio proizvođač u skladu s člankom 12. i člankom 13. stavkom 1. podnosi li se veterinarsko-medicinski proizvod dobro, koje doze preporučuju i koje su kontraindikacije i nuspojave, ako postoje;

(c) naveđu razloge za uporabu referenca na objavljene podatke iz članka 13. stavka 1. točke (a) ii.

3. Detaljna izvješća stručnjaka čine sastavni dio dokumentacije koju podnositelj zahtjeva dostavlja nadležnim tijelima. Svakom izvješću potrebno je priložiti kratki životopis stručnjaka.

POGLAVLJE 2.

Posebne odredbe koje se primjenjuju na homeopatske veterinarsko-medicinske proizvode

Članak 16.

1. Države članice osiguravaju da homeopatski veterinarsko-medicinski proizvodi koji se proizvode i stavljaju u promet u Zajednici budu registrirani ili odobreni u skladu s člankom 17. stavcima 1. i 2., člankom 18. i člankom 19. Svaka država članica vodi računa o registracijama i odobrenjima koja je prethodno izdala neka druga država članica.

2. Država članica može odustati od uvođenja posebnog, pojednostavljenog postupka za registraciju homeopatskih veterinarsko-medicinskih proizvoda iz članka 17. stavaka 1. i 2. Država članica koja primjenjuje tu odredbu o tome obavješćuje Komisiju. Ta država članica najkasnije do 31. prosinca 1995. na svom području dopušta primjenu homeopatskih veterinarsko-medicinskih proizvoda koje su registrirale druge države članice u skladu s člankom 17. stavcima 1. i 2. i člankom 18.

Članak 17.

1. Prema posebnom, skraćenom postupku za registraciju odobravaju se samo homeopatski veterinarsko-medicinski proizvodi koji ispunjavaju sve niže navedene uvjete:

— da su namijenjeni za primjenu na kućnim ljubimcima ili egzotičnim vrstama koji nisu namijenjeni proizvodnji hrane,

— da se primjenjuju putem opisanim u *Europskoj farmakopeji* ili, ako ta farmakopeja ne postoji, farmakopejama koje se trenutno službeno koriste u državama članicama,

— da na pakovanju veterinarsko-medicinskog proizvoda ili bilo kojim podacima u vezi s njim nisu navedene specifične terapijske indikacije;

— da je stupanj razrjeđenja dovoljan da jamči neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda; posebno veterinarsko-medicinski proizvod ne smije sadržavati više od jednog dijela izvorne tinkture na 10 000 dijelova ili više od 1/100 najmanje doze koja se koristi u alopatriji, za djelatne tvari čija prisutnost u alopatskom veterinarskom-medicinskom proizvodu nalaže izdavanje veterinarskog recepta.

Prilikom registracije, države članice utvrđuju klasifikaciju za izdavanje veterinarsko-medicinskog proizvoda.

2. Mjerila i pravila postupka propisanog u poglavlju 3., iznimno od članka 25. ove Direktive, analogno se primjenjuju na poseban, skraćeni postupak za registraciju homeopatskih veterinarsko-medicinskih proizvoda naveden u stavku 1. ovog članka, osim dokaza o terapijskom učinku.

3. Dokaz o terapijskom učinku nije potreban za homeopatske veterinarsko-medicinske proizvode registrirane u skladu sa stavkom 1. ovog članka ili, prema potrebi, dopuštene u skladu s člankom 16. stavkom 2.

Članak 18.

Poseban, skraćeni zahtjev za registraciju može obuhvaćati seriju veterinarsko-medicinskih proizvoda dobivenih od iste izvorne tinkture ili tinktura. Zahtjevu je potrebno priložiti sljedeće dokumente koji posebno dokazuju farmaceutsku kakvoću i homogenost svake serije odnosnog proizvoda:

- znanstveni naziv ili drugi naziv iz farmakopeje homeopatske izvorne tinkture ili tinktura, te razne načine primjene, farmaceutske oblike i stupanj razrjeđenja koji se registriraju,
- dokumentaciju u kojoj je opisano kako se dobiva/dobivaju i kontroliraju homeopatske izvorne tinkture i na temelju odgovarajuće bibliografije opravdava njezina/njihova homeopatska priroda; ako se radi o homeopatskim veterinarsko-medicinskim proizvodima koji sadržavaju biološke tvari, opis mjera koje je potrebno poduzeti kako bi se osigurala odsutnost patogena,
- dokumentacija o proizvodnji i kontroli pojedinog farmaceutskog oblika i opis metode razrjeđivanja i potencijacije,
- odobrenje za proizvodnju tog veterinarsko-medicinskog proizvoda,
- primjerke svih izdanih registracija ili odobrenja za isti veterinarsko-medicinski proizvod u drugim državama članicama,
- jedan ili više oglednih primjeraka vanjskog i unutarnjeg pakovanja veterinarsko-medicinskog proizvoda koji je potrebno registrirati,
- podaci o stabilnosti veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Članak 19.

1. Homeopatski veterinarsko-medicinski proizvodi, osim onih iz članka 17. stavka 1., odobravaju se u skladu s odredbama članka od 12. do 15. i poglavlja 3.

2. Država članica može na svom području uvesti ili zadržati posebna pravila za farmakološka i toksikološka ispitivanja te klinička ispitivanja homeopatskih veterinarsko-medicinskih proizvoda koji su namijenjeni kućnim ljubimcima i egzotičnim vrstama koji nisu namijenjeni za proizvodnju hrane, osim onih iz članka 17. stavka 1., u skladu s načelima i karakteristikama homeopatije koji se primjenjuju u toj državi članici.

U tom slučaju, ta država članica obavješćuje Komisiju o posebnim važećim pravilima.

Članak 20.

Ovo se poglavlje ne primjenjuje na imunološke homeopatske veterinarsko-medicinske proizvode.

Odredbe glava VI. i VII. primjenjuju se na homeopatske veterinarsko-medicinske proizvode.

POGLAVLJE 3.

Postupak za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet

Članak 21.

1. Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi se postupak za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet veterinarsko-medicinskog proizvoda završio u roku od najviše 210 dana od podnošenja valjanog zahtjeva.

2. Ako država članica uoči da se u drugoj državi članici već aktivno razmatra zahtjev za odobrenje za stavljanje tog veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, ta država članica može odlučiti da obustavi detaljno razmatranje zahtjeva kako bi pričekala da izvješće o procjeni sastavi druga država članica u skladu s člankom 25. stavkom 4.

Ta država članica obavješćuje drugu državu članicu i podnositelja zahtjeva o svojoj odluci da obustavi detaljno razmatranje tog zahtjeva. Čim završi razmatranje zahtjeva i donese odluku, druga država članica šalje primjerak svog izvješća o procjeni toj državi članici.

Članak 22.

Kada država članica primi obavijest, u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkom (m), da je druga država članica odobrila veterinarsko-medicinski proizvod koji je predmet zahtjeva za odobrenje u toj državi članici, ta država članica će odmah zatražiti da joj tijela države članice koja su izdala odobrenje dostave izvješće o procjeni iz članka 25. stavka 4.

U roku od 90 dana od zaprimanja izvješća o procjeni ta država članica ili prihvaća odluku prve države članice kao i sažetak opisa svojstava veterinarsko-medicinskog proizvoda koji je ona odobrila ili, ako smatra da postoje razlozi za sumnju da odobrenje tog veterinarsko-medicinskog proizvoda može biti opasno za zdravlje ljudi i zdravlje životinja ili okoliš, primjenjuje postupke iz članka od 33. do 38.

Članak 23.

Kako bi razmotrila zahtjev podnesen u skladu s člankom 12. i člankom 13. stavkom 1., nadležna tijela država članica:

1. provjeravaju je li dokumentacija koja je dostavljena uz zahtjev u skladu s člankom 12. i člankom 13. stavkom 1. i na temelju izvješća koja su sastavili stručnjaci u skladu s člankom 15. stavcima 2. i 3., utvrđuju jesu li ispunjeni uvjeti za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet;
2. mogu poslati veterinarsko-medicinski proizvod, ishodišni materijal za njegovu izradu i, ako je potrebno, međuproizvode ili druge sastojke na ispitivanje u neki državni laboratorij ili neki drugi za to određeni laboratorij, kako bi se uvjerali da su metode ispitivanja koje je koristio proizvođač i koje je opisao u dokumentaciji priloženoj zahtjevu u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkom (i), zadovoljavajuće;
3. prema potrebi, mogu zatražiti od podnositelja zahtjeva da podnese dodatne podatke u vezi sa stavkama iz članka 12. i članka 13. stavka 1. Ako nadležno tijelo tako postupi, rok iz članka 21. ne teče dok se ne dostave traženi dodatni podaci. Jednako tako, rok ne teče ni za vrijeme odobrenja podnositelju zahtjeva za davanje usmenih ili pisanih obrazloženja;
4. mogu zatražiti od podnositelja zahtjeva da dostavi potrebne količine tvari za provjeru metode analize detekcije koju predlaže podnositelj zahtjeva u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkom (h) te da to postane dio rutinskih pregleda za otkrivanje prisutnosti rezidua u tim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

Članak 24.

Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da:

- (a) nadležna tijela utvrde mogu li proizvođači i uvoznici veterinarsko-medicinskih proizvoda iz trećih zemalja proizvoditi iste, u skladu s podacima dostavljenim prema članku 12. stavku 3. točki (d) i/ili provoditi kontrolna ispitivanja u skladu s metodama opisanim u zahtjevu u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkom (i).
- (b) nadležna tijela mogu odobriti proizvođačima i uvoznicima veterinarsko-medicinskih proizvoda iz trećih zemalja da, ako je to opravdano okolnostima, povjere trećim stranama izvođenje određene faze proizvodnje i/ili određenih kontrolnih ispitivanja iz točke (a) ovog članka; u tim slučajevima nadležna tijela obavljaju pregled tih objekata.

Članak 25.

1. Prilikom izdavanja odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, nadležna tijela te države članice obavješćuju nositelja odobrenja o sažetku opisa svojstava proizvoda koje je odobrilo.

2. Nadležna tijela poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurala da podaci iz sažetka budu usklađeni s onima koji su prihvaćeni prilikom izdavanja odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet ili nakon toga.

3. Nadležna tijela dostavljaju Agenciji primjerak odobrenja zajedno sa sažetkom opisa svojstava.

4. Nadležna tijela sastavljaju izvješće o procjeni s komentarima na dokumentaciju koji se odnose na rezultate analitičkih i farmakotoksikoloških ispitivanja te kliničkih ispitivanja tih veterinarsko-medicinskih proizvoda. Izvješće o procjeni potrebno je nadopunjavati svim novim raspoloživim podacima važnim za ocjenjivanje kakvoće, neškodljivosti ili djelotvornosti tog veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Članak 26.

1. U odobrenju za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet može se zatražiti od nositelja odobrenja da navede na spremniku i/ili vanjskom pakovanju i uputi o veterinarsko-medicinskom proizvodu, gdje je ona potrebna, i druge pojedinosti koje su bitne za neškodljivost i zaštitu zdravlja, uključujući i sve posebne mjere opreza u vezi s uporabom i sva druga upozorenja koja su rezultat kliničkih i farmakoloških ispitivanja propisanih člankom 12. stavkom 3. točkom (j) i člankom 13. stavkom 1. ili iskustva stečenog tijekom uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda nakon njegovog stavljanja u promet.

2. U odobrenju se također može tražiti da se u veterinarsko-medicinski proizvod ugradi sljedeća tvar.

3. U iznimnim okolnostima, a nakon savjetovanja s podnositeljem zahtjeva, odobrenje se može dobiti pod uvjetom da se izvrše posebne obveze i da se ponovno razmotri nakon godinu dana. To podrazumijeva:

- provođenje daljnjih ispitivanja nakon dobivanja odobrenja,
- prijavljivanje nuspojava veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Te izvanredne odluke se mogu primijeniti samo zbog objektivnih razloga koji se mogu provjeriti.

Članak 27.

1. Nakon izdavanja odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, u odnosu na metodu proizvodnje i kontrole, u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkama (d) i (i), nositelj odobrenja mora voditi računa o znanstvenom i tehničkom napretku te uvesti sve potrebne promjene kako bi se veterinarsko-medicinski proizvod mogao proizvoditi i kontrolirati pomoću opće prihvaćenih znanstvenih metoda.

Te promjene su podložne odobrenju nadležnih tijela tih država članica.

2. Na zahtjev nadležnog tijela, nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet također razmatra analitičke metode detekcije iz članka 12. stavka 3. točke (h) i predlaže sve promjene koje su potrebne kako bi se u obzir uzeo znanstveni i tehnički napredak.

3. Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet odmah obavješćuje nadležna tijela o svim novim podacima koji bi mogli imati za posljedicu izmjenu informacija ili dokumenata iz članka 12. i članka 13. stavka 1. ili odobrenog sažetka opisa svojstava veterinarsko-medicinskog proizvoda. Posebno, odmah obavješćuje nadležna tijela o svakoj zabrani ili ograničenju koje su uvela nadležna tijela bilo koje države u kojoj se veterinarsko-medicinski proizvod stavlja u promet te o svim ozbiljnim neočekivanim nuspojavama koje su se pojavile kod tih životinja ili ljudi.

4. Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet mora voditi evidenciju o svim nuspojavama koje je uočio kod životinja ili ljudi. Tu evidenciju potrebno je čuvati najmanje pet godina i staviti je na raspolaganje nadležnim tijelima na njihov zahtjev.

5. U pogledu odobrenja, nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet odmah obavješćuje nadležna tijela o svim promjenama koje predlaže učiniti u podacima i dokumentaciji iz članka 12. i članka 13. stavka 1.

Članak 28.

Odobrenje važi pet godina i može se produžiti za razdoblje od pet godina na zahtjev nositelja odobrenja najmanje tri mjeseca prije datuma isteka i nakon razmatranja dokumentacije kojom se obnavljaju prethodno dostavljeni podaci.

Članak 29.

Izdavanje odobrenja ne umanjuje opću pravnu odgovornost proizvođača i, prema potrebi, nositelja odobrenja.

Članak 30.

Odobrenje za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet neće se izdati ako se nakon pregleda dokumentacije i detaljnih informacija iz članka 12. i članka 13. stavka 1. utvrdi:

- (a) da je veterinarsko-medicinski proizvod štetan u uvjetima uporabe koji su bili navedeni u vrijeme podnošenja zahtjeva za odobrenje; ili
- (b) da nema terapijski učinak ili da podnositelj zahtjeva nije dostavio dovoljno dokaza za takav učinak na vrsti životinje na kojoj se treba primijeniti; ili
- (c) da njegov kvalitativni ili kvantitativni sastav ne odgovara navedenom; ili

(d) da razdoblje karence koje je predložio podnositelj zahtjeva nije dovoljno dugo kako bi se osiguralo da hrana dobivena od liječenih životinja ne sadržava rezidue koje bi mogle biti opasne po zdravlje potrošača ili je to nedostatno dokazano; ili

(e) da se veterinarsko-medicinski proizvod nudi na prodaju za primjenu koja je zabranjena na temelju drugih odredaba Zajednice.

Međutim, do donošenja pravila Zajednice, nadležna tijela mogu odbiti izdavanje odobrenja za veterinarsko-medicinski proizvod, ako je to potrebno da bi se zaštitilo javno zdravlje, zdravlje potrošača ili zdravlje životinja.

Odobrenje se također neće izdati ako dokumentacija uz zahtjev dostavljena nadležnim tijelima nije u skladu s člankom 12., člankom 13. stavkom 1. i člankom 15.

POGLAVLJE 4.

Uzajamno priznavanje odobrenja

Članak 31.

1. Kako bi se državama članicama olakšalo donošenje zajedničkih odluka o odobravanju veterinarsko-medicinskih proizvoda na temelju znanstvenih mjerila kakvoće, neškodljivosti i djelotvornosti i time postigla sloboda kretanja veterinarsko-medicinskih proizvoda u Zajednici, osniva se Odbor za veterinarsko-medicinske proizvode, dalje u tekstu „Odbor”. Odbor je dio Agencije.

2. Osim drugih odgovornosti koje su prenesene na njega pravom Zajednice, Odbor razmatra sva pitanja koja se odnose na izdavanje, izmjenu, ukidanje ili povlačenje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, a koja mu se dostave u skladu s odredbama ove Direktive. On također razmatra sva pitanja vezana uz ispitivanja veterinarsko-medicinskih proizvoda.

3. Odbor donosi svoj poslovnik.

Članak 32.

1. Prije podnošenja zahtjeva za uzajamno priznavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, nositelj odobrenja obavješćuje državu članicu koja je izdala odobrenje na kojemu se temelji zahtjev (dalje u tekstu: referentna država članica) da se zahtjev podnosi u skladu s ovom Direktivom, te o svim dopunama unesenim u izvornu dokumentaciju; ta država članica može zahtijevati da joj podnositelj zahtjeva dostavi sve detaljne podatke i dokumentaciju koji joj omogućuju da provjeri da su dostavljene dokumentacije istovjetne.

Uz to, nositelj odobrenja mora zatražiti od referentne države članice koja je izdala početno odobrenje da pripremi izvješće o procjeni za taj veterinarsko-medicinski proizvod ili, prema

potrebi, da ga nadopuni. Ta država članica mora ga pripremiti u roku od 90 dana od zaprimanja zahtjeva.

Istovremeno s podnošenjem zahtjeva u skladu sa stavkom 2. ovog članka, referentna država članica koja je izdala početno odobrenje šalje izvješće o procjeni državi članici ili državama članicama na koje se odnosi zahtjev.

2. Kako bi odobrenje za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet koje je izdala država članica bilo priznato u skladu s postupkom utvrđenim u ovom poglavlju u jednoj ili više država članica, nositelj odobrenja podnosi zahtjev nadležnom tijelu te države članice ili tih država članica, zajedno s podacima iz članka 12., 13. stavka 1., 14. i 25. Nositelj odobrenja potvrđuje da je dokumentacija istovjetna onoj koju je prihvatila referentna država članica ili navesti sve dopune ili izmjene koje sadržava. U potonjem slučaju on potvrđuje da je sažetak opisa svojstava veterinarsko-medicinskog proizvoda koji predlaže u skladu s člankom 14. istovjetan onomu koji je prihvatila referentna država u skladu s člankom 25. Osim toga, potvrđuje da su sve dokumentacije koje su dostavljene za taj postupak istovjetne.

3. Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet zahtjev šalje Agenciji te je obavješćuje o tim državama članicama i o datumima podnošenja zahtjeva i šalje joj primjerak odobrenja koje je izdala referentna država članica. Agenciji također šalje primjerke svih odobrenja koja su izdale druge države članice za taj veterinarsko-medicinski proizvod i obavješćuje je ako je neki zahtjev za odobrenje trenutno u postupku u nekoj državi članici.

4. Osim u iznimnom slučaju predviđenom člankom 33. stavkom 1., svaka država članica priznaje odobrenje za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet koje je izdala referentna država članica u roku od 90 dana od zaprimanja zahtjeva i izvješća o procjeni. O tome obavješćuje referentnu državu članicu, druge države članice na koje se odnosi zahtjev, Agenciju i nositelja odobrenja za stavljanje proizvoda u promet.

Članak 33.

1. Ako država članica smatra da postoji sumnja da odobrenje za stavljanje tog veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet može predstavljati ozbiljnu opasnost za zdravlje ljudi ili zdravlje životinja ili za okoliš, o tome odmah obavješćuje podnositelja zahtjeva, referentnu državu članicu, sve druge države članice na koje se odnosi zahtjev i Agenciju. Država članica detaljno obrazlaže razloge za tu sumnju i navodi što je potrebno poduzeti da se isprave svi nedostaci u zahtjevu.

2. Sve te države članice nastoje postići sporazum o mjerama koje je potrebno poduzeti u vezi sa zahtjevom. Podnositelju zahtjeva omogućuju da svoje gledište obrazloži usmenim ili pisanim putem. Međutim, ako države članice ne postignu

sporazum u roku iz članka 32. stavka 4., predmet se odmah prosljeđuje Agenciji radi upućivanja na Odbor, kako bi se primijenio postupak iz članka 36.

3. U roku iz članka 32. stavka 4., te države članice Odboru dostavljaju detaljnu izjavu o pitanjima o kojima se nisu mogle usuglasiti kao i razlozima za neslaganje. Podnositelju zahtjeva dostavlja se primjerak tih informacija.

4. Čim primi obavijest da je predmet upućen Odboru, podnositelj zahtjeva odmah šalje Odboru primjerak informacija i pojedinosti iz članka 32. stavka 2.

Članak 34.

Ako se u skladu s člankom 12., člankom 13. stavkom 1. i člankom 14. za određeni veterinarsko-medicinski proizvod podnese nekoliko zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet i ako države članice donesu različite odluke u vezi s odobrenjem tog veterinarsko-medicinskog proizvoda, ili ukinu ili povuku to odobrenje, država članica ili Komisija ili nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet mogu predmet uputiti Odboru u svrhu primjene postupka iz članka 36.

Ta država članica, nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet ili Komisija jasno određuju koje se pitanje upućuje Odboru na razmatranje i, prema potrebi, o tome obavješćuje gore navedenog nositelja odobrenja.

Države članice i nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet odmah Odboru dostavljaju sve raspoložive informacije koje se odnose na to pitanje.

Članak 35.

Države članice ili Komisija ili podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet mogu u određenim slučajevima, kad su u pitanju interesi Zajednice, uputiti predmet Odboru u svrhu primjene postupka iz članka 36. prije nego se donese odluka o zahtjevu za odobrenje za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet ili o ukidanju odobrenja ili o povlačenju odobrenja ili o bilo kojoj drugoj promjeni uvjeta odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet koja se čini potrebnom, kako bi se posebno uzeli u obzir podaci prikupljeni u skladu s glavom VII.

Ta država članica ili Komisija jasno određuju koje se pitanje upućuje Odboru na razmatranje i o tome obavješćuju nositelja odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet.

Države članice i nositelj odobrenja Odboru dostavljaju sve raspoložive podatke koji se odnose na taj predmet.

Članak 36.

1. Kad se upućuje na postupak opisan u ovom članku, Odbor razmatra taj predmet i donosi obrazloženo mišljenje u roku od 90 dana od datuma zaprimanja predmeta.

Međutim, za slučajeve dostavljene Odboru u skladu s člancima 34. i 35., Odbor taj rok može produžiti za 90 dana.

U hitnom slučaju, a na prijedlog predsjednika, Odbor može odobriti kraći rok.

2. Kako bi mogao razmotriti predmet, Odbor može imenovati jednog od svojih članova za izvjestitelja. Odbor također može imenovati pojedine stručnjake da ga savjetuju o posebnim pitanjima. Prilikom imenovanja stručnjaka, Odbor određuje njihove zadatke i rokove za izvršenje tih zadataka.

3. U slučajevima iz članka 33. i članka 34., Odbor, prije nego donese svoje mišljenje, omogućuje nositelju odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet da podnese pisano ili usmeno obrazloženje.

U slučaju iz članka 35., od nositelja odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet može se zatražiti da iznese usmeno ili pisano obrazloženje.

Ako to smatra potrebnim, Odbor može pozvati bilo koju drugu osobu da mu dostavi podatke koji se odnose na predmet.

Odbor može odgoditi rok iz stavka 1. ovog članka kako bi omogućio nositelju odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet da pripremi obrazloženja.

4. Agencija odmah obavješćuje nositelja odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet ako je mišljenje Odbora:

- da zahtjev ne ispunjava mjerila za odobrenje, ili
- da je sažetak opisa svojstava proizvoda koji je predložio podnositelj zahtjeva u skladu s člankom 14. potrebno izmijeniti, ili
- da je odobrenje potrebno izdati pod uvjetima koji se smatraju bitnima za sigurnu i učinkovitu uporabu veterinarsko-medicinskog proizvoda, uključujući i farmakovigilanciju, ili
- da se odobrenje za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet ukida, da ga je potrebno izmijeniti ili povući.

U roku od 15 dana od zaprimanja mišljenja, nositelj odobrenja može pisanim putem obavijestiti Agenciju o svojoj namjeri izjavljivanja žalbe. U tom slučaju, Agenciji je potrebno dostaviti detaljne razloge za žalbu u roku od 60 dana od zaprimanja mišljenja.

U roku od 60 dana od zaprimanja razloga za žalbu, Odbor razmatra je li potrebno revidirati svoje mišljenje, a zaključci koje donese u vezi sa žalbom prilažu se izvješću o procjeni iz stavka 5. ovog članka.

5. U roku od 30 dana od donošenja mišljenja, Agencija prosljeđuje konačno mišljenje Odbora državama članicama, Komisiji i nositelju odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, zajedno s izvješćem u kojem je opisana procjena veterinarsko-medicinskog proizvoda i razlozi za njegove zaključke.

U slučaju da mišljenje podupire izdavanje ili zadržavanje odobrenja za stavljanje tog veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, mišljenju je potrebno priložiti sljedeće dokumente:

- (a) nacrt sažetka opisa svojstava proizvoda, kako je navedeno u članku 14.; prema potrebi, ovo će ukazati na razlike u veterinarskim uvjetima u državama članicama;
- (b) sve uvjete koji bi mogli utjecati na odobrenje u smislu stavka 4. ovog članka.

Članak 37.

U roku od 30 dana od zaprimanja mišljenja, Komisija priprema nacrt odluke koju je potrebno donijeti u vezi sa zahtjevom, uzimajući u obzir pravo Zajednice.

U slučaju da se radi o nacrtu odluke kojom je predviđeno izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, prilažu se dokumenti iz članka 36. stavka 5. točki (2) (a) i (b).

Iznimno, ako nacrt odluke nije u skladu s mišljenjem Agencije, Komisija također prilaže detaljno obrazloženje razloga za razlike.

Nacrt odluke potrebno je dostaviti državama članicama i podnositelju zahtjeva.

Članak 38.

1. Konačna odluka o zahtjevu donosi se u skladu s postupkom iz članka 89. stavka 2.

2. Poslovnik Stalnog odbora osnovanog na temelju članka 89. stavka 1. potrebno je prilagoditi kako bi se uzeli u obzir zadaci koje je potrebno obaviti u skladu s ovim Poglavljem.

Te prilagodbe obuhvaćaju sljedeće:

- osim u slučajevima iz članka 37. stavka 3., mišljenje Stalnog odbora mora biti u pisanom obliku,

- svaka država članica ima rok od najmanje 28 dana da svoje pisane primjedbe na nacrt odluke dostavi Komisiji,
- svaka država članica može podnijeti pisani zahtjev da nacrt odluke razmotri Stalni odbor, navodeći detaljne razloge za to.

Ako, prema mišljenju Komisije, pisane primjedbe države članice potaknu važna nova pitanja znanstvene ili tehničke prirode koja nisu razmatrana u mišljenju Agencije, predsjednik privremeno prekida postupak i vraća zahtjev Agenciji na daljnje razmatranje.

Odredbе potrebne za provedbu ovog stavka donosi Komisija u skladu s postupkom iz članka 89. stavka 2.

3. Odluka iz stavka 1. ovog članka upućuje se svim državama članicama na koje se to pitanje odnosi i dostavlja nositelju odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet. Države članice izdaju ili povlače odobrenje za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet ili prema potrebi, mijenjaju uvjete odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet kako bi se uskladili s odlukom u roku od 30 dana od njezinog objavljivanja. One o tome obavješuju Komisiju i Agenciju.

Članak 39.

1. Svaki zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet za promjenom odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet koji je izdan u skladu s odredbama ovog poglavlja potrebno je dostaviti svim državama članicama koje su prethodno odobrile taj veterinarsko-medicinski proizvod.

Komisija nakon savjetovanja s Agencijom donosi odgovarajuća rješenja za razmatranje promjena uvjeta odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet.

Ta rješenja obuhvaćaju sustav obavješćivanja ili upravne postupke za manje promjene i točno određuju pojam „manja promjena”.

Ta rješenja Komisija donosi u obliku provedbenog propisa u skladu s postupkom iz članka 89. stavka 2.

2. U slučaju arbitraže podnesene Komisiji, za promjene u odobrenjima za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet analogijom se primjenjuju postupci iz članka 36., 37. i 38.

Članak 40.

1. Ako država članica smatra da je potrebno promijeniti uvjete odobrenja za stavljanje u promet koje je izdano u skladu s odredbama ovog poglavlja ili da je potrebno da se to

odobrenje ukine ili povuče zbog zaštite zdravlja ljudi ili zdravlja životinja ili zbog okoliša, ta država članica odmah upućuje slučaj Agenciji kako bi se primijenili postupci iz članka 36., 37. i 38.

2. Ne dovodeći u pitanje odredbe članka 35., u iznimnim slučajevima kad je neophodno hitno postupanje da bi se zaštitilo zdravlje ljudi ili zdravlje životinja ili okoliš, do donošenja konačne odluke, država članica može na svom području ukinuti stavljanje u promet i uporabu tog veterinarsko-medicinskog proizvoda. O razlozima za svoj postupak obavješuje Komisiju i druge države članice najkasnije idući radni dan.

Članak 41.

Članci 39. i 40. analogno se primjenjuju na veterinarsko-medicinske proizvode koje su odobrile države članice na temelju mišljenja Odbora donesenog u skladu s člankom 4. Direktive 87/22/EEZ prije 1. siječnja 1995.

Članak 42.

1. Agencija objavljuje godišnje izvješće o provedbi postupaka iz ovog poglavlja te ga dostavlja Europskom parlamentu i Vijeću na znanje.

2. Do 1. siječnja 2001. Komisija objavljuje detaljan pregled provedbe postupaka iz ovog poglavlja te predlaže izmjene koje su potrebne za poboljšanje tih postupaka.

Vijeće, pod uvjetima iz Ugovora, donosi odluku o prijedlogu Komisije u roku od godinu dana od njegovog podnošenja.

Članak 43.

Odredbе članaka od 31. do 38. ne primjenjuju se na homeopatske veterinarsko-medicinske proizvode iz članka 19. stavka 2.

GLAVA IV.

PROIZVODNJA I UVOZ

Članak 44.

1. Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da se veterinarsko-medicinski proizvodi na njihovom području proizvode samo na temelju odobrenja za proizvodnju. To odobrenje za proizvodnju također je potrebno i za veterinarsko-medicinske proizvode namijenjene izvozu.

2. Odobrenje iz stavka 1. ovog članka potrebno je i za cjelovitu i za djelomičnu proizvodnju te za različite postupke dijeljenja, pakiranja ili opremanja.

Međutim, to odobrenje nije potrebno za pripremu, dijeljenje, promjene pakiranja ili opremanja ako te postupke, isključivo za promet na malo obavljaju ljekarnici u ljekarnama ili osobe koje su u državama članicama zakonski ovlaštene obavljati te radnje.

3. Odobrenje iz stavka 1. ovog članka potrebno je i za uvoz iz trećih zemalja u državu članicu; ova glava i članak 83. primjenjuju se na te uvoze na jednak način kao i na proizvodnju.

Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da veterinarsko-medicinske proizvode koji se unose na njihovo područje iz treće zemlje, a koji su namijenjeni drugoj državi članici, prati primjerak odobrenja iz stavka 1. ovog članka.

Članak 45.

U svrhu izdavanja odobrenja za proizvodnju podnositelj zahtjeva mora zadovoljiti najmanje sljedeće zahtjeve:

- (a) pobliže određuje veterinarsko-medicinske proizvode i farmaceutske oblike koji će se proizvoditi ili uvoziti, kao i mjesto gdje će se proizvoditi i/ili kontrolirati;
- (b) za proizvodnju ili uvoz gore navedenoga, mora imati odgovarajući i dostatni poslovni prostor, tehničku i kontrolnu opremu koji zadovoljavaju pravne zahtjeve koje ta država članica utvrđuje u vezi s proizvodnjom, kontrolom i čuvanjem veterinarsko-medicinskih proizvoda, u skladu s člankom 24.;
- (c) na raspolaganju mora imati najmanje jednu kvalificiranu osobu u smislu članka 52.

Podnositelj zahtjeva u svom zahtjevu navodi podatke na temelju kojih se može utvrditi da zadovoljava gore navedene zahtjeve.

Članak 46.

1. Nadležno tijelo države članice ne smije izdati odobrenje za proizvodnju sve dok predstavnici nadležnog tijela ne utvrde da su podaci dostavljeni na temelju članka 45. točni.

2. Kako bi se osiguralo da zahtjevi iz članka 45. budu zadovoljeni, odobrenje se može izdati pod uvjetom da se ispune određene obveze koje će se izvršiti ili prilikom izdavanja odobrenja ili kasnije.

3. Odobrenje se odnosi samo na pogone navedene u zahtjevu te na veterinarsko-medicinske proizvode i farmaceutske oblike navedene u tom zahtjevu.

Članak 47.

Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da rok potreban za postupak izdavanja odobrenja za proizvodnju nije duži od 90 dana od dana kada je nadležno tijelo zaprimilo zahtjev.

Članak 48.

Ako nositelj odobrenja za proizvodnju zatraži promjenu bilo kojeg podatka iz članka 45. stavka 1. točaka (a) i (b), rok potreban za postupak koji se odnosi na taj zahtjev ne smije biti duži od 30 dana. U iznimnim slučajevima taj se rok može produžiti na 90 dana.

Članak 49.

Nadležno tijelo država članica može zahtijevati od podnositelja zahtjeva dodatne podatke i o podacima u skladu s člankom 45. i o kvalificiranoj osobi iz članka 52.; ako nadležno tijelo iskoristi tu mogućnost, rokovi iz članka 47. i 48. ne teku do dostavljanja traženih dodatnih podataka.

Članak 50.

Nositelj odobrenja za proizvodnju obavezan je najmanje:

- (a) imati na raspolaganju usluge osoblja koje su u skladu sa pravnim zahtjevima te države članice za proizvodnju i kontrolu;
- (b) odobrene veterinarsko-medicinske proizvode zbrinjavati u otpad samo u skladu sa zakonodavstvom te države članice;
- (c) unaprijed obavijestiti nadležno tijelo o svim promjenama koje želi učiniti u bilo kojim podacima dostavljenim u skladu s člankom 45.; u svakom slučaju, odmah obavješćuje nadležno tijelo ako dođe do iznenadne promjene kvalificirane osobe iz članka 52.;
- (d) dopustiti predstavnicima nadležnih tijela tih država članica pristup u njegove pogone u bilo koje vrijeme;
- (e) omogućiti da kvalificirana osoba iz članka 52. obavlja svoje dužnosti, stavljajući mu posebno na raspolaganje sva potrebna sredstva.
- (f) postupati u skladu sa svim načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse za veterinarsko-medicinske proizvode prema zakonodavstvu Zajednice;
- (g) voditi detaljnu evidenciju o svim veterinarsko-medicinskim proizvodima koje isporučuje, uključujući i uzorke, u skladu sa zakonima država kojima su namijenjene. Za svaku transakciju bez obzira da li se obavlja ili ne obavlja zbog plaćanja, potrebno je zabilježiti najmanje sljedeće podatke:

— datum,

— naziv veterinarsko-medicinskog proizvoda,

- količinu koja se isporučuje,
- ime i adresu primatelja,
- broj serije.

Ova evidencija dostupna je nadležnim tijelima u svrhu obavljanja inspekcije tijekom razdoblja od najmanje tri godine.

Članak 51.

Načela i smjernice dobre proizvođačke prakse za veterinarsko-medicinske proizvode iz članka 50. točke (f) donose se u obliku Direktive upućene državama članicama u skladu s postupcima iz članka 89. stavka 2.

Detaljne smjernice objavljuje Komisija te ih prema potrebi revizira kako bi se u obzir uzeo znanstveni i tehnički napredak.

Članak 52.

1. Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da nositelj odobrenja za proizvodnju ima stalno na raspolaganju usluge najmanje jedne kvalificirane osobe koja ispunjava uvjete iz članka 53., a koja je posebno odgovorna za izvršavanje zadataka iz članka 55.

2. Ako nositelj odobrenja osobno ispunjava uvjete iz članka 53., on može sam preuzeti odgovornost iz stavka 1. ovog članka.

Članak 53.

1. Države članice osiguravaju da kvalificirana osoba iz članka 52. ispunjava najmanje uvjete o kvalifikaciji iz stavka 2. i 3. ovog članka.

2. Kvalificirana osoba mora imati diplomu, svjedodžbu i druge dokaze o formalnom obrazovanju koje je stekla nakon završetka sveučilišnog obrazovanja ili obrazovanja koje ta država članica priznaje kao jednakovrijedno, a koje je trajalo najmanje četiri godine i obuhvaćalo je teorijsko i praktično proučavanje jedne od sljedećih znanstvenih disciplina: farmacije, medicine, veterinarske medicine, kemije, farmakološke kemije i tehnologije, biologije.

Međutim, najkraće trajanje sveučilišnog obrazovanja može biti tri i pol godine, ako nakon toga slijedi razdoblje teorijske i praktične obuke koja traje najmanje jednu godinu, a podrazumijeva najmanje šest mjeseci prakse u javnoj ljekarni, koja se zatim potvrđuje ispitom na sveučilišnoj razini.

Ako u državi članici istovremeno postoje dva sveučilišna ili priznata jednakovrijedna studija, od kojih jedan traje četiri godine a drugi tri godine, smatra se da diploma, svjedodžba ili drugi dokazi formalnog obrazovanja stečenog nakon

završetka trogodišnjeg studija ili priznatog jednakovrijednog studija ispunjavaju uvjet trajanja obrazovanja iz podstavka 1. ovog stavka, ako diplome, svjedodžbe ili druge dokaze formalnog obrazovanja dobivene nakon završetka oba studija ta država članica priznaje kao jednakovrijedne.

Studij mora obuhvaćati teorijsku i praktičnu obuku iz sljedećih osnovnih predmeta:

- eksperimentalne fizike,
- opće i anorganske kemije
- organske kemije
- analitičke kemije
- farmaceutske kemije, uključujući analizu lijekova
- opće i primijenjene biokemije (medicinske),
- fiziologije,
- mikrobiologije,
- farmakologije
- farmaceutske tehnologije,
- toksikologije,
- farmakognozije (proučavanju sastava i učinaka djelatnih tvari iz prirodnih tvari biljnog i životinjskog podrijetla).

Nastava iz tih predmeta mora biti uravnotežena kako bi se omogućilo da ta osoba može izvršiti obveze iz članka 55.

Ako neke diplome, svjedodžbe ili drugi dokazi o formalnom obrazovanju navedeni u ovom stavku ne ispunjavaju gore navedena mjerila, nadležno tijelo države članice osigurava da ta osoba dostavi dokaze da ima, u pogledu tog predmeta, znanje potrebno za proizvodnju i kontrolu veterinarsko-medicinskih proizvoda.

3. Kvalificirana osoba mora imati praktično iskustvo koje je stjecala kroz dvije godine u jednoj ili više tvrtki koje su ovlaštene proizvođači i to na poslovima kvalitativne analize veterinarsko-medicinskih proizvoda, kvantitativne analize djelatnih tvari te ispitivanjima i provjerama nužnim kako bi se osigurala kvaliteta veterinarsko-medicinskih proizvoda.

Trajanje praktične obuke se može skratiti za jednu godinu ako sveučilišni studij traje najmanje pet godina, a za godinu i pol ako studij traje najmanje šest godina.

Članak 54.

1. Osoba koja je u državi članici obavljala poslove iz članka 52. na datum kad se počela primjenjivati Direktiva

81/851/EEZ, može i dalje obavljati te poslove u toj državi bez da ispunjava odredbe članka 53.

2. Imatelj diplome, svjedodžbe ili drugih dokaza o formalnom obrazovanju dobivenih nakon završetka sveučilišnog obrazovanja – ili obrazovanja koje ta država članica priznaje kao jednakovrijedno – u znanstvenoj disciplini koja mu omogućuje da obavlja poslove osobe iz članka 52. u skladu sa zakonima te države može se – ako je studij započeo prije 9. listopada 1981. – smatrati stručnim za obavljanje poslova osobe iz članka 52. u toj državi, pod uvjetom da je prethodno, najmanje dvije godine prije 9. listopada 1991. obavljao niže navedene poslove u jednoj ili više tvrtki koje imaju odobrenje za proizvodnju; nadzor nad proizvodnjom i/ili kvalitativnom i kvantitativnom analizom djelatnih tvari te nužno ispitivanje i provjeru pod neposrednim nadzorom osobe iz članka 52. kako bi se osigurala kvaliteta veterinarsko-medicinskih proizvoda.

Ako je ta osoba stekla praktično iskustvo iz podstavka 1. ovog stavka prije 9. listopada 1971., neposredno prije nego što počne obavljati te poslove mora završiti još jednu godinu praktične obuke u skladu s uvjetima iz podstavka 1. ovog stavka.

Članak 55.

1. Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da kvalificirana osoba iz članka 52., ne dovodeći u pitanje njezin odnos s nositeljem odobrenja za proizvodnju, bude odgovorna, u okviru postupaka iz članka 56., osigurati da:

(a) u slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda koji se proizvode u toj državi članici, svaka serija veterinarsko-medicinskih proizvoda bude proizvedena i pregledana u skladu s važećim zakonima u toj državi članici i u skladu sa zahtjevima iz odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet;

(b) u slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda koji dolaze iz trećih zemalja, svaka uvezena proizvodna serija u državi članici uvoznici bude podvrgnuta potpunoj kvalitativnoj analizi, kvantitativnoj analizi najmanje svih djelatnih tvari kao i svim ispitivanjima i pregledima potrebnim da se osigura kakvoća veterinarsko-medicinskih proizvoda u skladu sa zahtjevima iz odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet.

Serije veterinarsko-medicinskih proizvoda na kojima su obavljene takve kontrole u jednoj državi članici, prilikom stavljanja u promet druge države članice neće biti podvrgnute navedenim kontrolama ako su uz njih priložena izvješća o kontroli koja je potpisala kvalificirana osoba.

2. U slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda koji se uvoze iz trećih zemalja, ako je Zajednica dogovorila odgovarajuća rješenja sa zemljom izvoznicom koja jamče da proizvođač veterinarsko-medicinskih proizvoda primjenjuje standarde dobre proizvođačke prakse koji su jednakovrijedni onima koje je

utvrdila Zajednica, i koji jamče da su kontrole iz stavka 1. podstavka 1. točke (b) ovog članka izvršene u državi izvoznici, kvalificirana osoba može biti oslobođena odgovornosti obavljanja tih kontrola.

3. U svim slučajevima, a posebno tamo gdje se veterinarsko-medicinski proizvodi stavljaju u prodaju, kvalificirana osoba mora potvrditi u registru ili jednakovrijednom dokumentu namijenjenom za tu svrhu, da svaka pojedina proizvodna serija ispunjava odredbe ovog članka; navedeni registar ili jednakovrijedni dokument nadopunjuje se ovisno o odvijanju aktivnosti i na raspolaganju je predstavnicima nadležnog tijela tijekom razdoblja navedenog u odredbama te države članice, a u svakom slučaju, najmanje pet godina.

Članak 56.

Države članice osiguravaju da kvalificirane osobe iz članka 52. ispunjavaju svoje obveze, bilo pomoću odgovarajućih upravnih mjera ili tako da te osobe obvežu kodeksom o profesionalnom ponašanju.

Države članice mogu predvidjeti privremeno udaljenje te osobe ako se protiv nje pokrene upravni ili disciplinski postupak zbog neispunjavanja njenih obveza.

Članak 57.

Odredbе ove glave primjenjuju se na homeopatske veterinarsko-medicinske proizvode.

GLAVA V.

OZNAČIVANJE I UPUTA O VETERINARSKO-MEDICINSKOM PROIZVODU

Članak 58.

1. Na spremnicima i vanjskom pakovanju veterinarsko-medicinskih proizvoda moraju se nalaziti sljedeći čitko napisani podaci koji su u skladu s detaljnim podacima i dokumentacijom dostavljenom u skladu s člankom 12. i člankom 13. stavku 1. i koje su odobrila nadležna tijela:

(a) naziv veterinarsko-medicinskog proizvoda koji može biti robna marka ili nezaštićeno ime uz koje je naveden zaštićeni znak ili ime proizvođača, ili znanstveni naziv ili formula, sa ili bez zaštićenog znaka ili imena proizvođača.

Ako je posebno ime veterinarsko-medicinskog proizvoda koji sadržava samo jednu djelatnu tvar ujedno i robna marka, uz to se ime mora čitko napisati međunarodno nezaštićeno ime koje preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija, ako takav naziv postoji ili, ako takav naziv ne postoji, uobičajeno nezaštićeno ime;

- (b) navod djelatnih tvari izraženih kvalitativno i kvantitativno po jedinici doziranja ili prema obliku primjene za određeni obujam ili težinu, uz uporabu uobičajenih međunarodnih nezaštićenih imena koje preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija, ako takvi nazivi postoje ili, ako takvi nazivi ne postoje, uobičajeno nezaštićeno ime;
- (c) broj serije proizvođača;
- (d) broj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet;
- (e) naziv ili tvrtka i stalna adresa ili registrirano sjedište nositelja odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet te proizvođača, ako se razlikuju;
- (f) vrsta životinje kojoj je veterinarsko-medicinski proizvod namijenjen; način i put primjene;
- (g) karenција, čak i kada je nula, ako se veterinarsko-medicinski proizvod primjenjuje na životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane;
- (h) rok valjanosti, napisan jednostavnim jezikom;
- (i) posebne mjere čuvanja, ako postoje;
- (j) posebne mjere opreza za zbrinjavanje neiskorištenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili medicinskog otpada, ako je potrebno;
- (k) podatke koje je potrebno navesti u skladu s člankom 26. stavkom 1., ako je potrebno;
- (l) riječi „Samo za liječenje životinja”.

2. Farmaceutski oblik i sadržaj po težini, obujmu ili broju doza potrebno je navesti samo na vanjskom pakovanju.

3. Odredbe dijela 1.A Priloga I., u mjeri u kojoj se odnose na kvalitativni i kvantitativni sastav veterinarsko-medicinskog proizvoda u vezi s djelatnim tvarima, primjenjuju se na podatke propisane stavkom 1. točkom (b) ovog članka.

4. Podaci iz stavka 1. točke (f) do (l) ovog članka navode se na vanjskom pakovanju i na spremniku veterinarsko-medicinskih proizvoda na jeziku ili jezicima države u čiji promet se stavljaju.

Članak 59.

1. U slučaju ampula, podaci iz članka 58. stavka 1. podstavka 1. navode se na vanjskom pakovanju. Na spremnicima su potrebni samo sljedeći podaci:

- naziv veterinarsko-medicinskog proizvoda,
- količina djelatne tvari,
- način primjene,

— broj serije proizvođača,

— rok valjanosti,

— riječi „Samo za liječenje životinja”.

2. U slučaju malih unutarnjih pakovanja koja sadržavaju jednu dozu, a koji nisu ampule, na kojima nije moguće navesti podatke iz stavka 1. ovog članka, zahtjevi iz članka 58. stavka 1., 2. i 3. primjenjuju se samo na vanjsko pakovanje.

3. Podaci iz stavka 1. alineje 3. i 6. navode se na vanjsko pakovanje i na unutarnje pakovanje veterinarsko-medicinskih proizvoda na jeziku ili jezicima države u čiji promet se stavljaju.

Članak 60.

Ako ne postoji vanjsko pakovanje, svi podaci koji se trebaju nalaziti na vanjskom pakovanju u skladu s člancima 58. i 59. navode se na unutarnjem pakovanju.

Članak 61.

1. Stavljanje upute o veterinarsko-medicinskom proizvodu u pakovanje veterinarsko-medicinskog proizvoda obvezno je osim ako svi podaci koji su potrebni prema ovom članku mogu biti navedeni na unutarnjem i vanjskom pakovanju. Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da se uputa o veterinarsko-medicinskom proizvodu odnosi isključivo na veterinarsko-medicinski proizvod uz koji je priložena. Uputa o veterinarsko-medicinskom proizvodu mora biti napisana na službenom jeziku ili jezicima države članice u čiji se promet veterinarsko-medicinski proizvod stavlja.

2. Uputa o veterinarsko-medicinskom proizvodu sadrži najmanje sljedeće podatke koji moraju odgovarati podacima i dokumentima dostavljenim u skladu s člankom 12. i člankom 13. stavkom 1. i biti odobreni od nadležnih tijela:

- (a) naziv ili tvrtku i stalnu adresu ili registrirano sjedište nositelja odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet te proizvođača, ako se razlikuju;
- (b) naziv veterinarsko-medicinskog proizvoda i navod djelatne tvari izražen kvalitativno i kvantitativno;

Međunarodno nezaštićena imena koje preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija, uvijek se moraju koristiti ako postoje;

(c) terapijske indikacije;

(d) kontraindikacije i nuspojave u mjeri u kojoj su ti podaci nužni za uporabu veterinarsko-medicinskog proizvoda;

- (e) vrste životinja kojima je veterinarsko-medicinski proizvod namijenjen, doziranje za svaku vrstu, način i put primjene te, ako je potrebno, savjet za ispravnu primjenu;
 - rok valjanosti, jasno izražen (mjesec, godina),
 - farmaceutski oblik,
- (f) karenciju, čak i ako je nula, ako se radi o veterinarsko-medicinskom proizvodu koji se daje životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane;
 - sadržaj prodajnog pakovanja,
 - posebne mjere čuvanja, ako postoje,
- (g) posebne mjere čuvanja, ako postoje;
 - ciljne vrste,
- (h) podatke koje je potrebno navesti u skladu s člankom 26. stavkom 1., ako postoje;
 - posebna upozorenja za veterinarsko-medicinski proizvod, ako je potrebno,
- (i) posebne mjere opreza za zbrinjavanje neiskorištenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili medicinskog otpada, ako postoje;
 - broj serije proizvođača,
 - broj registracije.

3. Podaci iz stavka 2. moraju biti na jeziku ili jezicima države u čiji promet se stavljaju. Ostali podaci moraju biti jasno odvojeni od tih informacija.

Članak 62.

U slučaju kad se ne poštuju odredbe ove glave, a službena obavijest upućena osobi na koju se to odnosi nema učinka, nadležna tijela država članica mogu ukinuti ili povući odobrenje za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet.

Članak 63.

Odredbe ove glave ne odnose se na zahtjeve država članica koji se odnose na uvjete opskrbe građanstva, navođenja cijena na lijekovima za veterinarsku uporabu te pravo industrijskog vlasništva.

Članak 64.

1. Ne dovodeći u pitanje stavak 2., homeopatski veterinarsko-medicinski proizvodi se označuju u skladu s odredbama ove glave, a za identifikaciju na oznaku se umeće čitko ispisani tekst „homeopatski veterinarsko-medicinski proizvod za veterinarsku uporabu”.

2. Osim jasnog navođenja riječi „homeopatski veterinarsko-medicinski proizvod bez odobrenih terapijskih indikacija” označivanje i, prema potrebi, uputa o veterinarsko-medicinskom proizvodu za homeopatski veterinarsko-medicinski proizvod iz članka 17. stavka 1. sadržavaju sljedeće podatke i nikakve druge:

- znanstveni naziv izvorne tinkture ili tinktura iza kojeg se navodi stupanj razrjeđenja, upotrebljavajući simbole farmakopeje koja se koristi u skladu s člankom 1. točkom 8.
- naziv i adresu nositelja odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet te, prema potrebi, proizvođača,
- način i, ako je potrebno, put primjene,

GLAVA VI.

POSJEDOVANJE, STAVLJANJE U PROMET NA VELIKO I IZDAVANJE VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

Članak 65.

1. Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da stavljanje u promet veterinarsko-medicinskih proizvoda na veliko obavljaju veleprodaje koje za to imaju odobrenje te da postupak izdavanja odobrenja ne premaši rok od 90 dana od datuma kada je nadležno tijelo zaprimilo zahtjev.

Države članice mogu iz opsega pojma stavljanje u promet veterinarsko-medicinskih proizvoda na veliko, izuzeti isporuke malih količina veterinarsko-medicinskih proizvoda između dviju maloprodaja.

2. Kako bi dobio odobrenje za promet na veliko, podnositelj zahtjeva mora raspolagati tehnički kvalificiranim osobljem te odgovarajućim i dovoljnim brojem prostorija koje ispunjavaju zahtjeve utvrđene u toj državi članici za čuvanje i rukovanje veterinarsko-medicinskim proizvodima.

3. Nositelj odobrenja za promet na veliko mora voditi detaljnu evidenciju. Za svaku ulaznu i izlaznu transakciju potrebno je zabilježiti najmanje sljedeće podatke:

- (a) datum;
- (b) točan identitet veterinarsko-medicinskog proizvoda;
- (c) broj serije proizvođača, rok valjanosti;
- (d) zaprimljenu ili isporučenu količinu;
- (e) ime i adresu dobavljača ili primatelja.

Najmanje jednom godišnje potrebno je izvršiti reviziju da bi se usporedile ulazne i izlazne isporuke veterinarsko-medicinskih proizvoda sa zalihama koje se trenutačno nalaze na skladištu i kako bi se zabilježila sva odstupanja.

Ta evidencija je nadležnim tijelima na raspolaganju za inspekciju tijekom razdoblja od najmanje tri godine.

4. Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da veleprodaja isporučuje veterinarsko-medicinske proizvode samo osobama koje imaju odobrenje za promet na malo u skladu s člankom 66., ili drugim osobama kojima je zakonom dopušteno nabavljati veterinarsko-medicinske proizvode od veleprodaje.

Članak 66.

1. Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da stavljanje u promet na malo veterinarsko-medicinskih proizvoda obavljaju samo osobe kojima zakonodavstvo te države članice dopušta obavljanje tih poslova.

2. Svaka osoba kojoj je u skladu sa stavkom 1. dopušteno prodavati veterinarsko-medicinske proizvode mora voditi detaljnu evidenciju. Za svaku ulaznu ili izlaznu transakciju potrebno je zabilježiti sljedeće podatke:

- (a) datum;
- (b) točan identitet veterinarsko-medicinskog proizvoda;
- (c) broj serije proizvođača;
- (d) zaprimljenu ili isporučenu količinu;
- (e) ime i adresu dobavljača ili primatelja;
- (f) ako je potrebno, ime i adresu veterinara koji je propisao veterinarsko-medicinski proizvod i kopiju recepta.

Najmanje jednom godišnje potrebno je izvršiti reviziju, pri čemu se ulazne i izlazne količine veterinarsko-medicinskih proizvoda uspoređuju sa zalihama koje se trenutno nalaze na skladištu te se bilježe sva odstupanja.

Ta evidencija je nadležnim tijelima na raspolaganju za inspekciju tijekom razdoblja od najmanje tri godine.

3. Države članice mogu ograničiti broj zahtjeva u vezi s detaljnim dokaznim podacima iz stavka 2. ovog članka. Međutim, ti se zahtjevi uvijek primjenjuju u slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda koji su namijenjeni za primjenu na životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane i koji se izdaju samo na veterinarski recept ili za koje se mora poštovati karenacija.

4. Najkasnije do 1. siječnja 1992. države članice Komisiji dostavljaju popis veterinarsko-medicinskih proizvoda koji se mogu izdati bez recepta.

Nakon što od država članica primi te podatke, Komisija razmatra je li potrebno predložiti odgovarajuće mjere za sastavljanje popisa tih veterinarsko-medicinskih proizvoda na razini Zajednice.

Članak 67.

Ne dovodeći u pitanje stroža pravila Zajednice ili nacionalna pravila koja se odnose na izdavanje veterinarsko-medicinskih proizvoda i zaštitu zdravlja ljudi i životinja, recept je potreban za izdavanje sljedećih veterinarsko-medicinskih proizvoda građanima;

- (a) proizvoda koji podliježu službenim ograničenjima za isporuku ili uporabu, kao što su:
 - ograničenja koja su rezultat primjene odgovarajućih konvencija Ujedinjenih naroda o narkoticima i psihotropnim tvarima,
 - ograničenja za uporabu veterinarsko-medicinskih proizvoda koja proizlaze iz prava Zajednice;
- (b) onih proizvoda za koje veterinar mora poduzeti posebne mjere opreza kako bi se izbjegao nepotrebn rizik za:
 - ciljne vrste,
 - osobe koje veterinarsko-medicinske proizvode primjenjuju na životinjama,
 - potrošače hrane dobivene od tako liječenih životinja,
 - okoliš;
- (c) proizvoda koji su namijenjeni liječenju patoloških procesa za koje je nužno postavljanje prethodne točne dijagnoze ili čija uporaba može izazvati učinke koji sprečavaju ili utječu na naknadno dijagnosticiranje ili terapijske mjere;
- (d) magistralnih pripravaka namijenjenih životinjama.

Uz to, recept je potreban za nove veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju djelatne tvari koje su manje od pet godina odobrene za uporabu u veterinarsko-medicinskom proizvodu osim ako nadležna tijela utvrde da se, obzirom na podatke koje je dostavio podnositelj zahtjeva ili iskustvo stečeno uporabom veterinarsko-medicinskog proizvoda, niti jedno mjerilo iz stavka 1. točaka od (a) do (d) ne primjenjuje.

Članak 68.

1. Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da, u skladu s njihovim važećim nacionalnim zakonodavstvom, jedino ovlaštene osobe posjeduju ili imaju pod svojom kontrolom veterinarsko-medicinske proizvode ili tvari koje se mogu upotrebljavati kao veterinarsko-medicinski proizvodi koji imaju anabolična, antiinfektivna, antiparazitska, protuupalna, hormonalna ili psihotropna svojstva.

2. Države članice vode upisnik proizvođača i trgovaca koji imaju odobrenje za posjedovanje djelatnih tvari koje se mogu koristiti u proizvodnji veterinarsko-medicinskih proizvoda koji imaju svojstva iz stavka 1. ovog članka.

Te osobe moraju voditi detaljnu evidenciju o svakoj trgovini tvarima koje se mogu koristiti u proizvodnji veterinarsko-medicinskih proizvoda, a ta evidencija mora nadležnim tijelima biti na raspolaganju za inspekciju tijekom razdoblja od najmanje tri godine.

3. Svaka izmjena popisa tvari iz stavka 1. ovog članka donosi se u skladu s postupkom iz članka 89. stavka 2.

Članak 69.

Države članice osiguravaju da vlasnici ili posjednici životinja koje se koriste za proizvodnju hrane mogu osigurati dokaz o kupovini, posjedovanju i primjeni veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju tvari iz članka 68.; države članice mogu tu obvezu proširiti i na druge veterinarsko-medicinske proizvode.

Države članice mogu posebno zahtijevati vođenje evidencije koja sadržava najmanje sljedeće podatke:

- (a) datum;
- (b) naziv veterinarsko-medicinskog proizvoda;
- (c) količina;
- (d) ime i adresa dobavljača veterinarsko-medicinskog proizvoda;
- (e) identifikacijske oznake liječenih životinja.

Članak 70.

Neovisno od članka 9. i 67., države članice osiguravaju da veterinari koji pružaju usluge u drugoj državi članici mogu sa sobom uzeti i primijeniti na životinjama male količine gotovih veterinarsko-medicinskih proizvoda koje ne premašuju dnevne potrebe, uz iznimku imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda koji nisu odobreni za uporabu u državi članici u kojoj se usluge pružaju (dalje u tekstu „država članica domaćin“), pod uvjetom da su ispunjeni sljedeći uvjeti:

- (a) da su odobrenje za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, u skladu s člancima 5., 7. i 8., izdala nadležna tijela države članice u kojoj veterinar ima poslovni nastan;
- (b) da veterinarsko-medicinske proizvode veterinar prevozi u originalnom pakovanju proizvođača;
- (c) da veterinarsko-medicinski proizvodi namijenjeni primjeni na životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane imaju isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari kao i veterinarsko-medicinski proizvodi koji su odobreni u skladu s člancima 5., 7. i 8. u državi članici domaćinu;
- (d) da je veterinar koji pruža usluge u drugoj državi članici dobro upoznat s dobrom veterinarskom praksom koja se primjenjuje u toj državi članici i da osigura poštovanje

karencije navedene na oznaci tog veterinarsko-medicinskog proizvoda, osim ako se od njega opravdano očekuje da zna da je potrebno odrediti dužu karenciju kako bi se udovoljilo načelima te dobre veterinarske prakse;

- (e) da veterinar ne opskrbljuje bilo kojim veterinarsko-medicinskim proizvodom vlasnika ili posjednika životinja liječenih u državi članici domaćinu osim ako je to dopušteno pravilima države članice domaćina; međutim, u tom slučaju on može samo tom prilikom i samo za životinje koje liječi isporučiti najmanje količine veterinarsko-medicinskog proizvoda koje su nužne za izlječenje tih životinja;
- (f) od veterinara se traži da vodi detaljnu evidenciju o liječenim životinjama, dijagnozi, primijenjenim veterinarsko-medicinskim lijekovima, primijenjenim dozama, trajanju liječenja i primijenjenim karencijama. Ova je evidencija dostupna za inspekciju nadležnim tijelima države članice domaćina najmanje tri godine;
- (g) ukupan izbor i količina veterinarsko-medicinskih proizvoda koje veterinar može ponijeti sa sobom ne smije premašivati one koje su uobičajene za dnevne potrebe dobre veterinarske prakse.

Članak 71.

1. U slučaju nedostatka posebnog zakonodavstva Zajednice o primjeni imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda za iskorjenjivanje ili suzbijanje bolesti životinja, država članica može, u skladu sa svojim nacionalnim zakonodavstvom, zabraniti proizvodnju, uvoz, posjedovanje, prodaju, isporuku i/ili uporabu imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda na cijelom ili dijelu svog područja ako se utvrdi:

- (a) da bi primjena veterinarsko-medicinskog proizvoda na životinjama utjecala na provedbu nacionalnih programa za dijagnosticiranje, suzbijanje i iskorjenjivanje bolesti životinja ili bi otežala utvrđivanje nepostojanja kontaminacije kod živih životinja ili u hrani ili u drugim proizvodima koji se dobivaju od liječenih životinja;
- (b) da bolest za koju je veterinarsko-medicinski proizvod namijenjen kako bi se razvio imunitet uglavnom ne postoji na tom području.

2. Nadležna tijela država članica obavješćuju Komisiju o svim slučajevima na koje se primjenjuju odredbe stavka 1. ovog članka.

GLAVA VII.

FARMAKOVIGILANCIJA

Članak 72.

1. Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi potaknule prijavljivanje nadležnim tijelima sumnje na nuspojave veterinarsko-medicinskih proizvoda.

2. Države članice mogu uvesti posebne zahtjeve za veterinare i druge zdravstvene radnike u vezi s prijavljivanjem sumnje na ozbiljne ili neočekivane nuspojave i nuspojave u ljudi, posebno ako je to prijavljivanje uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet.

Članak 73.

Kako bi se osiguralo donošenje odgovarajućih regulatornih odluka za veterinarsko-medicinske proizvode odobrene u Zajednici koje se odnose na podatke o sumnji na nuspojave veterinarsko-medicinskih proizvoda pod uobičajenim uvjetima uporabe, države članice uspostavljaju sustav farmakovigilancije. Taj sustav potrebno je koristiti za prikupljanje i znanstveno ocjenjivanje informacija korisnih za nadzor nad veterinarsko-medicinskim proizvodima, posebno onih koje se odnose na nuspojave kod životinja i ljudi, a koje su povezane s uporabom veterinarsko-medicinskih proizvoda.

Te se informacije uspoređuju s raspoloživim podacima o prodaji i propisivanju veterinarsko-medicinskih proizvoda.

Taj sustav također uzima u obzir sve raspoložive informacije o izostajanju očekivane djelotvornosti, uporabi za neodobrene indikacije, ispitivanju valjanosti karencije i mogućim ekološkim problemima koji se mogu pojaviti zbog uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda i koji se tumače u skladu sa smjernicama Komisije na koje se odnosi članak 77. stavak 1., a koje bi mogle utjecati na ocjenjivanje koristi i rizika.

Članak 74.

Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet mora stalno imati na raspolaganju stručnu osobu koja je odgovorna za farmakovigilanciju.

Ta stručna osoba je odgovorna za sljedeće:

- (a) uspostavu i upravljanje sustavom koji osigurava da se svi podaci o sumnji na nuspojavu koji se prijavljuju djelatnicima tvrtke, kao i njihovim predstavnicima, prikupljaju i uspoređuju kako bi bili dostupni najmanje na jednom mjestu u Zajednici;
- (b) pripremu izvješća za nadležna tijela na koje se odnosi članak 75., u obliku koji mogu odrediti ta tijela, u skladu sa smjernicama iz članka 77. stavka 1.;
- (c) osiguravanje da se bilo koji zahtjev nadležnih tijela za dostavljanje dodatnih informacija potrebnih za ocjenjivanje odnosa koristi i rizika od veterinarsko-medicinskog

proizvoda u potpunosti i odmah zadovolji, uključujući i podatke o opsegu prodaje ili propisivanja tih veterinarsko-medicinskih proizvoda;

- (d) dostavljanje nadležnim tijelima svih drugih informacija važnih za ocjenjivanje odnosa koristi i rizika od veterinarsko-medicinskog proizvoda, uključujući i podatke o studiji o praćenju nakon stavljanja veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet.

Članak 75.

1. Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet mora voditi detaljnu evidenciju o svim sumnjama na nuspojave koje su se pojavile u Zajednici ili trećim zemljama.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet mora zabilježiti sve sumnje na ozbiljne nuspojave i nuspojave u ljudi koje su povezane s uporabom veterinarsko-medicinskog proizvoda za koje se opravdano može pretpostaviti da su mu poznate ili za koje je saznao te ih odmah prijaviti nadležnom tijelu države članice na čijem se području slučaj dogodio, a najkasnije u roku od 15 kalendarskih dana od zaprimanja obavijesti.

3. Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet osigurava da se sve sumnje na ozbiljne i neočekivane nuspojave i nuspojave u ljudi koje su se pojavile na državnom području treće zemlje odmah prijave u skladu sa smjernicama iz članka 77. stavka 1., kako bi bile dostupne Agenciji i nadležnim tijelima države(a) članice(a) u kojima je veterinarsko-medicinski proizvod odobren, a najkasnije u roku od 15 kalendarskih dana od zaprimanja obavijesti.

4. U slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda koji su se razmatrali unutar dosega Direktive 87/22/EEZ, ili na koje su se primjenjivali postupci o uzajamnom priznavanju u skladu s člancima 21., 22. i 32. stavkom 4. te Direktive te veterinarsko-medicinskih proizvoda za koje se upućivalo na postupke iz članaka 36., 37. i 38. ove Direktive, nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet dodatno osigurava da se sve sumnje na ozbiljne nuspojave i nuspojave u ljudi koje se pojavljuju u Zajednici prijavljuju u obliku i razmacima koji se dogovaraju s referentnom državom članicom ili nadležnim tijelom određenim da bude referentna država članica tako da budu dostupni referentnoj državi članici.

5. Ako nisu utvrđeni drugi zahtjevi kao uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, nadležnim tijelima dostavlja se evidencija o svim nuspojavama u obliku periodičnog izvješća o neškodljivosti ili odmah po zaprimanju zahtjeva ili u sljedećim razmacima: svakih šest mjeseci tijekom prve dvije godine od izdavanja

odobrenja, jednom godišnje tijekom iduće dvije godine te istovremeno s prvim produženjem odobrenja. Nakon toga, periodična izvješća o neškodljivosti podnose se u razmacima od pet godina zajedno sa zahtjevom za produženje odobrenja. Periodična izvješća o neškodljivosti sadržavaju znanstveno ocjenjivanje omjera rizika i koristi za veterinarsko-medicinski proizvod.

6. Nakon izdavanja odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet može zatražiti izmjenu razdoblja navedenih u ovom članku u skladu s postupkom iz Uredbe Komisije (EZ) br. 541/95⁽¹⁾, ako je to primjenljivo.

Članak 76.

1. Agencija, u suradnji s državama članicama i Komisijom, uspostavlja mrežu za obradu podataka kako bi se olakšala razmjena informacija o farmakovigilanciji koji se odnose na veterinarsko-medicinske proizvode koji se stavljaju u promet u Zajednici.

2. Pri korištenju mreže predviđene stavkom 1. ovog članka, države članice osiguravaju da izvješća o sumnji na ozbiljne nuspojave i nuspojave kod ljudi koje su se pojavile na području budu, u skladu sa smjernicama navedenim u članku 77. stavku 1., odmah dostupna Agenciji i drugim državama članicama, a svakako najkasnije u roku od 15 kalendarskih dana od zaprimanja obavijesti o njima.

3. Države članice osiguravaju da se sva izvješća o sumnjama na ozbiljne nuspojave i nuspojave u ljudi koje su se pojavile na njihovom području odmah dostave nositelju odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, a najkasnije u roku od 15 kalendarskih dana od zaprimanja obavijesti.

Članak 77.

1. Kako bi se olakšala razmjena informacija o farmakovigilanciji u Zajednici, Komisija nakon savjetovanja s Agencijom, državama članicama i zainteresiranim strankama izrađuje smjernice o prikupljanju, provjeravanju i izgledu izvješća o nuspojavama, uključujući i tehničke zahtjeve za elektroničku razmjenu veterinarskih informacija o farmakovigilanciji u skladu s međunarodno dogovorenim terminologijom.

Te se smjernice objavljuju u svesku 9. Pravila o lijekovima u Europskoj zajednici, a u njima se vodi računa o međunarodnom usklađenju koje je izvršeno na polju farmakovigilancije.

2. Za tumačenje pojmova iz članka 1. točaka od 10. do 16. i načela iz ove glave, nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet i nadležna tijela koriste detaljne smjernice iz stavka 1. ovog članka 1.

⁽¹⁾ SL L 55, 11.3.1995., str. 7. Uredba kako je izmijenjena Uredbom (EZ) br. 1146/98 (SL L 159, 3.6.1998., str. 31.).

Članak 78.

1. Ako, kao rezultat procjene veterinarskih podataka o farmakovigilanciji, država članica smatra da je odobrenje za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet potrebno, ukinuti, povući ili izmijeniti kako bi se ograničile indikacije ili raspoloživost, izmijenilo doziranje, dodala kontraindikacija ili dodala nova mjera opreza, ona o tome odmah obavješćuje Agenciju, druge države članice i nositelja odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet.

2. U slučaju žurnosti, ta država članica može ukinuti odobrenje za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet pod uvjetom da najkasnije idući radni dan o tome obavijesti Agenciju, Komisiju i druge države članice.

Članak 79.

Sve izmjene koje bi mogle biti potrebne za upotpunjavanje odredbi članaka od 72. do 78. kako bi se u obzir uzeo znanstveni i tehnički napredak, donose se u skladu s postupkom iz članka 89. stavka 2.

GLAVA VIII.

NADZOR I SANKCIJE

Članak 80.

1. Nadležno tijelo te države članice osigurava da se redovitim inspekcijskim pregledima ispune pravni zahtjevi koji se odnose na veterinarsko-medicinske proizvode.

Takve inspekcije obavlja ovlaštenu predstavnik nadležnog tijela koji je ovlašten:

- (a) pregledavati objekte za proizvodnju ili prodaju i sve laboratorije kojima je nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskih proizvoda u promet povjerio zadatak provođenja kontrolnih ispitivanja u skladu s člankom 24.;
- (b) uzimati uzorke;
- (c) pregledavati sve dokumente koji su predmet inspekcije, u skladu s važećim odredbama u državama članicama od 9. listopada 1981. i kojima se ograničavaju te ovlasti u vezi s opisom proizvodne metode;

2. Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da proizvodni postupci koji se koriste u proizvodnji imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda budu u cijelosti validirani i da je zajamčena podudarnost svih serija.

3. Službenici koji predstavljaju nadležno tijelo podnose izvješće nakon svake provedene inspekcije iz stavka 1. ovog članka o tome poštuje li proizvođač načela i smjernice dobre proizvođačke prakse iz članka 51. Proizvođač kod kojeg je izvršen pregled mora biti upoznat sa sadržajem tih izvješća.

Članak 81.

1. Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet i, prema potrebi, nositelj odobrenja za proizvodnju podnesu dokaz o izvršenim kontrolnim ispitivanjima na veterinarsko-medicinskim proizvodima i/ili na sastojcima i međuproizvodima proizvodnog postupka, u skladu s metodama utvrđenima u odobrenju za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet.

2. Za potrebe primjene stavka 1. ovog članka države članice mogu zatražiti da nositelj odobrenja za stavljanje imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda u promet nadležnim tijelima dostavi, u skladu s člankom 55., primjerke svih izvješća o kontroli koje je potpisala kvalificirana osoba.

Nositelj odobrenja za stavljanje imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda u promet mora se pobrinuti da na zalihima drži odgovarajući broj reprezentativnih uzoraka svake serije veterinarsko-medicinskih proizvoda, najmanje do isteka roka valjanosti te da ih na zahtjev nadležnih tijela odmah dostavi.

Članak 82.

1. Država članica može zahtijevati, tamo gdje to smatra potrebnim, od nositelja odobrenja za stavljanje imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet da u svrhu kontrole dostavi državnom laboratoriju ili ovlaštenom laboratoriju uzorke serija medicinskog proizvoda u rasutom stanju i/ili veterinarsko-medicinskog proizvoda prije nego se proizvod stavi u promet.

U slučaju serije proizvedene u nekoj drugoj državi članici, a koju je pregledalo nadležno tijelo druge države članice te je proglasilo usklađenom s nacionalnim specifikacijama, ta kontrola se može izvršiti samo nakon što se pregledaju izvješća o kontroli te serije, nakon što se obavijesti Komisija i ako to opravdavaju razlike u veterinarskim uvjetima između tih država članica.

2. Osim u slučaju kad je Komisija obaviještena da je nužno duže razdoblje za provođenje analiza, države članice osiguravaju da sva ta ispitivanja budu završena u roku od 60 dana od zaprimanja uzoraka. Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet mora u istom roku biti obaviješten o rezultatima tih ispitivanja.

3. Države članice prije 1. siječnja 1992. obavješćuju Komisiju o imunološkim veterinarsko-medicinskim proizvodima za koje je obvezna službena kontrola prije stavljanja u promet.

Članak 83.

1. Nadležna tijela država članica ukidaju ili povlače odobrenje za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet ako je očito:

- (a) da je veterinarsko-medicinski proizvod štetan u uvjetima uporabe navedenim u vrijeme podnošenja zahtjeva za odobrenje ili nakon toga;
- (b) da veterinarsko-medicinski proizvod nema terapijski učinak na vrste životinja za čije je liječenje namijenjen;
- (c) da njegov kvalitativni i kvantitativni sastav ne odgovara navedenom;
- (d) da je preporučena karenција nedostatna da bi osigurala da hrana dobivena od liječenih životinja ne sadržava rezidue koji bi mogle štetiti zdravlju potrošača;
- (e) da se veterinarsko-medicinski proizvod nudi na prodaju za uporabu koja je zabranjena na temelju drugih odredbi Zajednice.

Međutim, do donošenja pravila Zajednice, nadležna tijela mogu odbiti izdati odobrenje za veterinarsko-medicinski proizvod ako je ta mjera potrebna zbog zaštite javnog zdravlja, zdravlja potrošača ili zdravlja životinja;

- (f) da su podaci navedeni u dokumentaciji zahtjeva u skladu s člankom 12., člankom 13. stavkom 1. i člankom 27. netočni;
- (g) da kontrolna ispitivanja iz članka 81. stavka 1. nisu provedena;
- (h) da obveza iz članka 26. stavka 2. nije ispunjena.

2. Odobrenje se može ukinuti ili povući ako se ustanovi:

- (a) da podaci koji podupiru zahtjev, kako je predviđeno člankom 12. i člankom 13. stavkom 1., nisu izmijenjeni u skladu s člankom 27. stavcima 1. i 5.;
- (b) da bilo koja nova informacija kako je navedeno u članku 27. stavku 3. nije dostavljena nadležnim tijelima.

Članak 84.

1. Ne dovodeći u pitanje članak 83., države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurale da isporuka veterinarsko-medicinskih proizvoda bude zabranjena i da taj veterinarsko-medicinski proizvod bude povučen iz prometa ako:

- (a) je jasno da je veterinarsko-medicinski proizvod, pod odobrenim uvjetima uporabe navedenim u vrijeme podnošenja zahtjeva za odobrenje ili nakon toga, štetan u skladu s člankom 27. stavkom 5.;
- (b) veterinarsko-medicinski proizvod nema terapijski učinak na vrste životinja za čije je liječenje namijenjen;
- (c) kvalitativni i kvantitativni sastav veterinarsko-medicinskog proizvoda ne odgovara navedenom;

(d) je preporučena karencija nedostatna da bi osigurala da hrana dobivena od liječenih životinja ne sadržava rezidue koji bi mogle štetiti zdravlju potrošača;

(e) kontrolna ispitivanja iz članka 81. stavka 1. nisu provedena ili ako bilo koji drugi zahtjev ili obveza povezana s izdavanjem odobrenja za proizvodnju iz članka 44. stavka 1. nije zadovoljena.

2. Nadležno tijelo može ograničiti zabranu isporuke i povlačenje iz prometa samo na sporne proizvodne serije.

Članak 85.

1. Nadležno tijelo države članice ukida ili povlači odobrenje za proizvodnju za kategorije pripravaka ili za sve pripravke ako više ne udovoljavaju bilo kojem zahtjevu iz članka 45.

2. Nadležno tijelo države članice može, uz mjere predviđene člankom 84. bilo obustaviti proizvodnju ili uvoz veterinarsko-medicinskih proizvoda iz trećih zemalja bilo ukinuti ili povući odobrenje za proizvodnju za kategorije pripravaka ili za sve pripravke ako više ne udovoljavaju odredbama koje se odnose na proizvodnju ili uvoz iz trećih zemalja.

Članak 86.

Odredbe ove glave se primjenjuju na homeopatske veterinarsko-medicinske proizvode.

Članak 87.

Države članice poduzimaju potrebne mjere kojima potiču te veterinare i druge stručnjake da prijavljuju nadležnim tijelima sve nuspojave veterinarsko-medicinskih proizvoda.

GLAVA IX.

STALNI ODBOR

Članak 88.

Sve promjene koje su potrebne da bi se Prilog I. prilagodio tehničkom napretku, donose se u skladu s postupkom iz članka 89. stavka 2.

Članak 89.

1. Komisiji pomaže Stalni odbor za veterinarsko-medicinske proizvode za prilagodbu tehničkog napretka Direktiva o uklanjanju zapreka u sektoru prometa veterinarsko-medicinskim proizvodima (dalje u tekstu „Stalni odbor”).

2. Prilikom upućivanja na ovaj stavak, primjenjuju se članci 5. i 7. Odluke 1999/468/EZ, uzimajući u obzir odredbe njezinog članka 8.

Rok iz članka 5. stavka 6. Odluke 1999/468/EZ, jest tri mjeseca.

3. Stalni odbor donosi poslovnik o radu.

GLAVA X.

OPĆE ODREDBE

Članak 90.

Države članice poduzimaju sve potrebne mjere kako bi osigurala da odnosna nadležna tijela razmjenjuju odgovarajuće podatke, posebno one koji se odnose na ispunjavanje zahtjeva donesenih za odobrenje za proizvodnju ili onih za odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskih proizvoda u promet.

Ako je zahtjev opravdan, države članice odmah dostavljaju izvješća iz članka 80. stavka 3. nadležnim tijelima druge države članice. Ako nakon razmatranja izvješća država članica koja je primila izvješće smatra da ne može prihvatiti zaključke koje je donijelo nadležno tijelo države članice u kojoj je izvješće sastavljeno, ona obavješćuje to nadležno tijelo o svojim razlozima i može zahtijevati daljnje podatke. Te države članice nastoje postići sporazum. Ako je potrebno, u slučaju ozbiljnih razlika u mišljenju, jedna od tih država članica o tome obavješćuje Komisiju.

Članak 91.

1. Svaka država članica poduzima odgovarajuće mjere kako bi osigurala da Agencija bude odmah obaviještena o odlukama o izdavanju odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet i o svim odlukama o odbijanju ili povlačenju odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, o poništenju odluke o odbijanju ili povlačenju odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, o odlukama kojima se zabranjuje isporuka ili povlači veterinarsko-medicinski proizvod iz prometa kao i o razlozima na kojima se temelje te odluke.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet obvezan je odmah obavijestiti državu članicu o svim aktivnostima koje poduzima za obustavu stavljanja u promet veterinarsko-medicinskog proizvoda ili za povlačenje veterinarsko-medicinskog proizvoda iz prometa kao i o razlozima za taj postupak ako se on odnosi na djelotvornost veterinarsko-medicinskog proizvoda ili na zaštitu javnog zdravlja. Države članice o tome obavješćuju Agenciju.

3. Države članice osiguravaju da odgovarajući podaci o mjerama koje su poduzete u skladu sa stavcima 1. i 2. ovog članka, a koje bi mogle utjecati na zaštitu zdravlja u trećim

zemljama, budu odmah dostavljeni odgovarajućim međunarodnim organizacijama, a primjerak Agenciji.

Članak 92.

Države članice međusobno se obavješćuju o svim informacijama koje su potrebne da se osigura kakvoća i neškodljivost homeopatskih veterinarsko-medicinskih proizvoda koji se proizvode i stavljaju u promet u Zajednici, a posebno o informacijama iz članka 90. i 91.

Članak 93.

1. Na zahtjev proizvođača ili izvoznika veterinarsko-medicinskih proizvoda ili tijela treće zemlje uvoznice, države članice potvrđuju da je taj proizvođač nositelj odobrenja za proizvodnju. Prilikom izdavanja takvih potvrda, države članice moraju ispuniti sljedeće uvjete:

- (a) moraju uzeti u obzir važeće upravne propise Svjetske zdravstvene organizacije;
- (b) za veterinarsko-medicinske proizvode namijenjene izvozu koji su već odobreni na njihovom području, moraju dostaviti sažetak opisa svojstava veterinarsko-medicinskog proizvoda koji je odobren u skladu s člankom 25. ili u njegovom nedostatku, jednakovrijedni dokument.

2. Ako proizvođač ne posjeduje odobrenje za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet on tijelu odgovornom za izdavanje potvrde iz stavka 1. ovog članka dostavlja izjavu u kojoj se objašnjava zašto takvo odobrenje nije izdano.

Članak 94.

Svaka odluka navedena u ovoj Direktivi, koju donesu nadležna tijela država članica može se donijeti jedino na temelju razloga navedenih u ovoj Direktivi i u njoj je potrebno navesti detaljne razloge na kojima se temelji.

O toj odluci potrebno je obavijestiti stranku te je istovremeno obavijestiti o pravnim lijekovima koji su joj na raspolaganju u skladu s važećim zakonodavstvom kao i rokovima za primjenu tih pravnih lijekova.

Odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet i opozive tih odobrenja svaka država članica objavljuje u svom službenom listu.

Članak 95.

Države članice ne smiju dopustiti korištenje hrane za prehranu ljudi dobivene od pokusnih životinja, osim ako Zajednica nije utvrdila najveće dopuštene količine za rezidue u skladu s odredbama Uredbe (EEZ) br. 2377/90 te ako nije utvrđena odgovarajuća karencija koja osigurava da se ta najveća dopuštena količina u hrani ne prekoračuje.

GLAVA XI.

ZAVRŠNE MJERE

Članak 96.

Direktive 81/851/EEZ, 81/852/EEZ, 90/677/EEZ i 92/74/EEZ iz Priloga II. dijela A stavljaju se izvan snage, ne dovodeći u pitanje obveze država članica u vezi s rokovima za prijenos utvrđenima u Prilogu II. dijelu B.

Upućivanje na navedene Direktive stavljene izvan snage tumači se upućivanjem na ovu Direktivu te se čita u skladu s korelacijskom tablicom iz Priloga III.

Članak 97.

Ova Direktiva stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europskih zajednica*.

Članak 98.

Ova je Direktiva upućena državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 6. studenoga 2001.

Za Europski parlament

Predsjednica

N. FONTAINE

Za Vijeće

Predsjednik

D. REYNERS

PRILOG I.

**ZAHTEJEVI I ANALITIČKI PROTOKOL, ISPITIVANJA NEŠKODLJIVOSTI TE PRETKLINIČKA I KLINIČKA
ISPITIVANJA VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA**

UVOD

Podrobni podaci i dokumenti koji se u skladu s člankom 12. i člankom 13. stavkom 1. moraju priložiti zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet dostavljaju se u skladu sa zahtjevima koji su utvrđeni u ovom Prilogu te uvažavajući upute iznesene u „Obavijesti podnositeljima zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskih proizvoda u promet u državama članicama Europske zajednice” koju je Komisija objavila u „Pravilima o lijekovima u Europskoj zajednici”, svezak V: Veterinarsko-medicinski proizvodi.

Pri sastavljanju dokumentacije koja se prilaže zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet podnositelji zahtjeva moraju slijediti upute koje se odnose na kakvoću, neškodljivost i djelotvornost veterinarsko-medicinskih proizvoda, a koje je Komisija objavila u „Pravilima o lijekovima u Europskoj zajednici”

Zahtjevu se moraju priložiti svi podaci koji su bitni za ocjenjivanje tog veterinarsko-medicinskog proizvoda, neovisno od toga jesu li povoljni ili nepovoljni za proizvod. Naročito se moraju navesti svi bitni detaljni podaci o svakom nepotpunom ili nezavršenom pokusu ili ispitivanju vezanom uz veterinarsko-medicinski proizvod. Uz to, nakon izdavanja odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, svi podaci koji nisu bili priloženi izvornome zahtjevu, a koji se odnose na ocjenu koristi i rizika, moraju se odmah dostaviti nadležnomu tijelu.

Države članice osiguravaju da se sva ispitivanja na životinjama obavljaju u skladu s Direktivom Vijeća 86/609/EEZ od 24. studenoga 1986. o usklađivanju zakona i drugih propisa država članica o zaštiti životinja koje se koriste u pokusne i druge znanstvene svrhe ⁽¹⁾.

Odredbe glave I. ovog Priloga primjenjuju se na veterinarsko-medicinske proizvode, osim na imunološke veterinarsko-medicinske proizvode.

Odredbe glave II. ovog Priloga primjenjuju se na imunološke veterinarsko-medicinske proizvode.

GLAVA I.

Zahtjevi za veterinarsko-medicinske proizvode, osim za imunološke veterinarsko-medicinske proizvode

DIO 1.

Sažetak dokumentacije

A. ADMINISTRATIVNI PODACI

Veterinarsko-medicinski proizvod koji je predmet zahtjeva mora se identificirati tako da se navede njegov naziv, naziv djelatne/djelatnih tvari, jačina i farmaceutski oblik, način i put primjene te opis konačnog unutarnjeg i vanjskog pakovanja u kojemu će se proizvod prodavati.

Potrebno je navesti ime i adresu podnositelja zahtjeva te ime i adresu proizvođača i mjesta na kojima se odvijaju različite faze proizvodnje (uključujući proizvođača gotovog proizvoda i proizvođača(-e) djelatne(-ih) tvari) te, prema potrebi, ime i adresu uvoznika.

Podnositelj zahtjeva mora navesti broj i naslove svezaka dokumentacije koju prilaže zahtjevu te, ako dostavlja i uzorke, mora navesti koje uzorke dostavlja.

Uz administrativne podatke prilaže se i dokument koji dokazuje da proizvođač ima odobrenje za proizvodnju tog veterinarsko-medicinskog proizvoda kako je utvrđeno u članku 44., kao i popis država u kojima je odobren za stavljanje u promet, primjerke svih sažetaka opisa svojstava proizvoda u skladu s člankom 14. koji su odobrile države članice te popis država u kojima je podnesen zahtjev.

B. SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA

Podnositelj zahtjeva mora dostaviti sažetak opisa svojstava proizvoda u skladu s člankom 14. ove Direktive.

⁽¹⁾ SL L 358, 18. 12. 1986., str. 1.

Uz to, podnositelj zahtjeva mora dostaviti jedan ili više uzoraka ili oglednih primjeraka vanjskog i unutarnjeg pakovanja u kojemu će se veterinarsko-medicinski proizvod prodavati te upute o veterinarsko-medicinskom proizvodu, ako se zahtijevaju.

C. IZVJEŠĆA STRUČNJAKA

U skladu s člankom 15. stavkom 2. i 3. moraju se dostaviti izvješća stručnjaka o analitičkoj dokumentaciji, farmakološko-toksikološkoj dokumentaciji, dokumentaciji o reziduama i kliničkoj dokumentaciji.

Svako izvješće stručnjaka mora sadržavati kritičku ocjenu različitih ispitivanja i/ili pokusa koji su provedeni u skladu s ovom Direktivom i u njemu moraju biti izneseni svi podaci bitni za tu ocjenu. Stručnjak mora dati svoje mišljenje o tome jesu li dostavljena dovoljna jamstva u odnosu na kakvoću, neškodljivost i djelotvornost tog proizvoda. Sažetak koji nabraja činjenice nije dovoljan.

Izvješće stručnjaka mora sadržavati dodatak sa sažetkom svih bitnih podataka koji, ako je moguće, moraju biti tablično ili grafički prikazani. Izvješće stručnjaka i sažeci moraju sadržavati točna upućivanja na podatke sadržane u glavnoj dokumentaciji.

Svako izvješće stručnjaka mora pripremiti primjereno kvalificirana osoba s iskustvom. Stručnjak mora potpisati i datirati izvješće, a izvješću se mora priložiti kratka informacija o obrazovanju, izobrazbi i radnom iskustvu stručnjaka. Mora se navesti u kakvom su poslovnom odnosu stručnjak i podnositelj zahtjeva.

DIO 2.

Analitička (fizikalno-kemijska, biološka ili mikrobiološka) ispitivanja veterinarsko-medicinskih proizvoda, osim imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda

Svi analitički postupci moraju odgovarati suvremenom znanstvenom napretku i moraju biti validirani; potrebno je priložiti rezultate studija validacije.

Sve analitičke postupke potrebno je opisati s dovoljno detaljnim podacima kako bi se mogli ponoviti u kontrolnim ispitivanjima koja se provode na zahtjev nadležnog tijela; sve posebne uređaje i opremu koja bi se mogla upotrebljavati potrebno je dovoljno detaljno opisati i po mogućnosti shematski prikazati. Prema potrebi, formule laboratorijskih reagensa potrebno je upotpuniti postupkom izrade. Ako se radi o analitičkim postupcima koji su uključeni u Europsku farmakopeju ili farmakopeju države članice, umjesto opisa može se navesti točno upućivanje na tu farmakopeju.

A. POJEDINOSTI O KVALITATIVNOM I KVANTITATIVNOM SASTAVU

Pojedinosti i dokumenti koji se u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkom (c) moraju priložiti zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet dostavljaju se u skladu sa sljedećim zahtjevima.

1. Pojedinosti o kvalitativnom sastavu

Pojam „pojedinosti o kvalitativnom sastavu” svih sastojaka medicinskog proizvoda podrazumijeva navođenje ili opis:

- djelatne/djelatnih tvari,
- pomoćnih sastojaka, neovisno od njihove vrste ili uporabljene količine, uključujući bojila, konzervanse, adjuvanse, stabilizatore, zgušnjivače, emulgatore, pojačivače okusa, arome itd.,
- sastojaka ovojnice veterinarsko-medicinskih proizvoda (kapsula, želatinskih kapsula itd.) koje životinje gutaju ili im se daju na neki drugi način.

Ove podatke potrebno je dopuniti svim bitnim podacima o spremniku i, prema potrebi, o načinu zatvaranja spremnika zajedno s podacima o medicinskom proizvodu (priboru) pomoću kojega će se primjenjivati ili davati i koji će se isporučivati zajedno s veterinarsko-medicinskim proizvodom.

2. Neovisno o primjeni ostalih odredaba članka 12. stavka 3. točke (c), „uobičajena terminologija” koja se upotrebljava pri opisu sastojaka veterinarsko-medicinskog proizvoda podrazumijeva:

- kod tvari koje se nalaze u *Europskoj farmakopeji* ili, ako to nije slučaj, u nacionalnoj farmakopeji jedne države članice, glavni naslov monografije s pozivom na tu farmakopeju,

- kod ostalih tvari, međunarodno nezaštićeno ime koje je preporučila Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) koje može biti vezano s drugim nezaštićenim imenom ili, ako njih nema, točnu znanstvenu oznaku; tvari za koje ne postoji međunarodno nezaštićeno ime niti točna znanstvena oznaka moraju se opisati navodeći kako i od čega su pripremljene te dajući, prema potrebi, i sve druge bitne podatke,
- kod bojila, oznaku „E” koja im je određena Direktivom Vijeća 78/25/EEC od 12. prosinca 1977. o usklađivanju propisa država članica o bojilima koje je dopušteno upotrebljavati u lijekovima ⁽¹⁾.

3. Pojediniosti o kvantitativnom sastavu

- 3.1. Kako bi se dale „pojediniosti o kvantitativnom sastavu” svih djelatnih tvari u veterinarsko-medicinskom proizvodu, potrebno je, ovisno o tom farmaceutskom obliku, navesti masu ili broj jedinica biološke aktivnosti, bilo u jedinici doze ili u jedinici mase ili volumena svake djelatne tvari.

Jedinice biološke aktivnosti upotrebljavaju se za tvari koje se ne mogu kemijski definirati. Ako postoji međunarodna jedinica biološke aktivnosti koju je definirala Svjetska zdravstvena organizacija, ona se mora upotrebljavati. Ako nije definirana međunarodna jedinica, jedinice biološke aktivnosti izražavaju se tako da daju nedvosmislene informacije o aktivnosti tvari.

Kad god je to moguće, potrebno je navesti biološku aktivnost po jedinici mase.

Ove podatke potrebno je dopuniti:

- za injekcijske pripravke, masom ili jedinicama biološke aktivnosti svake djelatne tvari u pojedinačnom pakiranju, uzimajući u obzir iskoristivi volumen proizvoda nakon rekonstitucije, kada je potrebno,
 - za veterinarsko-medicinske proizvode koji se primjenjuju u obliku kapi, masom ili jedinicama biološke aktivnosti svake djelatne tvari sadržane u broju kapi koji odgovara 1 ml ili 1 g pripravka,
 - za sirupe, emulzije, granulirane pripravke i druge farmaceutske oblike koji se daju u odmjerenim količinama, masom ili jedinicama biološke aktivnosti svake djelatne tvari po odmjerenoj količini.
- 3.2. Djelatne tvari koje dolaze u obliku spojeva ili derivata kvantitativno se opisuju ukupnom masom i, ako je potrebno ili bitno, masom aktivnog dijela ili dijelova molekule.
- 3.3. Ako se radi o veterinarsko-medicinskim proizvodima koji sadržavaju djelatnu tvar za koju se prvi put podnosi zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet u jednoj od država članica, količinski sastav za djelatnu tvar u obliku soli ili hidrata potrebno je sustavno izražavati masom aktivnog dijela ili dijelova molekule. Svi naknadno odobreni veterinarsko-medicinski proizvodi u državama članicama moraju imati na jednak način izražen količinski sastav za istu djelatnu tvar.

4. Razvoj farmaceutskog proizvoda

Potrebno je objasniti izbor sastava, sastojaka i spremnika te predviđenu ulogu pomoćnih sastojaka u gotovom proizvodu. Objasnjenje je potrebno potkrijepiti znanstvenim podacima o razvoju farmaceutskog proizvoda. Potrebno je navesti i obrazložiti predoziranje.

B. OPIS PROIZVODNOG POSTUPKA

Opis proizvodnog postupka koji se u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkom (d) ove Direktive prilaže zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet potrebno je napisati tako da on pruži odgovarajuću sliku o vrsti primijenjenih postupaka.

U tu svrhu on mora sadržavati najmanje sljedeće:

- navod o različitim fazama proizvodnje kako bi se moglo ocijeniti može li primijenjeni postupak proizvodnje dovesti do neželjenih promjena sastojaka,
- detaljne podatke o mjerama opreza poduzetim radi osiguranja homogenosti gotovog proizvoda, ako se radi o neprekinutoj proizvodnji,
- stvarnu proizvodnu formulu s kvantitativnim podacima za sve korištene tvari, pri čemu se količine pomoćnih sastojaka mogu izraziti u približnim vrijednostima ako to zahtijeva farmaceutski oblik; potrebno je navesti i sve tvari koje se mogu izgubiti tijekom proizvodnje; potrebno je navesti i obrazložiti svako predoziranje,

⁽¹⁾ SL L 11, 14.1.1978., str. 18. Direktiva kako je zadnje izmijenjena Aktom o pristupanju iz 1985.

- navod o svim fazama proizvodnje u kojima se obavlja uzorkovanje za kontrolna ispitivanja tijekom proizvodnje ako drugi podaci iz dokumentacije koja je priložena zahtjevu pokazuju da su takva ispitivanja potrebna za provjeru kakvoće gotovog proizvoda,
- eksperimentalne studije validacije postupka proizvodnje ako se radi o nestandardnoj metodi proizvodnje ili ako je to od ključne važnosti za proizvod,
- podatke o postupku sterilizacije i/ili korištenim aseptičkim postupcima ako se radi o sterilnim proizvodima.

C. KONTROLA ISHODIŠNIH MATERIJALA

1. U smislu ovog stavka, 'ishodišni materijali' su svi sastojci veterinarsko-medicinskog proizvoda i, prema potrebi, sastav njegovog spremnika, kako je to navedeno u odjeljku A točki 1.

U slučaju:

- djelatne tvari koja nije opisana u *Europskoj farmakopeji* ili u farmakopeji države članice,
- djelatne tvari koja je opisana u *Europskoj farmakopeji* ili u farmakopeji države članice ako se priprema prema metodi koja bi mogla dovesti do zaostalih onečišćenja koja nisu navedena u monografiji farmakopeje, i čija se kakvoća ne može na odgovarajući način kontrolirati tom monografijom,

koju proizvodi osoba različita od podnositelja zahtjeva, podnositelj zahtjeva može dogovoriti da proizvođač djelatne tvari dostavi izravno nadležnim tijelima detaljan opis proizvodnog postupka te podatke o ispitivanju kakvoće tijekom proizvodnje i validaciji postupaka. U tom slučaju, proizvođač mora dostaviti podnositelju zahtjeva sve podatke koji bi mu mogli biti potrebni za preuzimanje odgovornosti za veterinarsko-medicinski proizvod. Proizvođač mora podnositelju zahtjeva pismeno potvrditi da će osigurati ujednačenost među serijama i da neće mijenjati proizvodni postupak ni specifikacije, a da o tome ne obavijesti podnositelja zahtjeva. Nadležnim tijelima se moraju dostaviti dokumenti i detaljni podaci kao prilog zahtjevu za takvom promjenom.

Detaljni podaci i dokumenti koji se u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkom (i) i (j) i člankom 13. stavkom 1. ove Direktive prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet moraju sadržavati rezultate ispitivanja, uključujući analize serija naročito za djelatne tvari, koji se odnose na kontrolu kakvoće svih korištenih sastojaka. Ti se dokumenti i detaljni podaci moraju dostaviti u skladu sa sljedećim odredbama.

1.1. *Ishodišni materijali navedeni u farmakopejama*

Monografije *Europske farmakopeje* primjenjuju se na sve tvari koje su u njoj navedene.

U odnosu na ostale tvari, svaka država članica može zahtijevati da se za proizvode koji se proizvode na njezinom području poštuje njezina vlastita nacionalna farmakopeja.

Smatra se da sastojci koji udovoljavaju zahtjevima *Europske farmakopeje* ili zahtjevima farmakopeje jedne od država članica u dostatnoj mjeri ispunjavaju zahtjeve članka 12. stavka 3. točke (i) ove Direktive. U tom slučaju, opis analitičkih metoda može se zamijeniti detaljnim upućivanjem na tu farmakopeju.

Međutim, ako je ishodišni materijal koji je naveden u *Europskoj farmakopeji* ili u farmakopeji države članice pripremljen prema metodi koja bi mogla dovesti do zaostalih onečišćenja koja se ne kontroliraju monografijom farmakopeje, ta se onečišćenja i njihove najveće dopuštene granice moraju navesti i mora se opisati odgovarajući postupak ispitivanja.

U svim slučajevima, bojila moraju udovoljavati zahtjevima Direktive Vijeća 78/25/EEZ.

Rutinska ispitivanja koja se provode na svakoj seriji ishodišnih materijala moraju biti onakva kako su navedena u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet. Ako se primjenjuju ispitivanja drugačija od onih koja su navedena u farmakopeji, mora se dostaviti dokaz da ishodišni materijali udovoljavaju zahtjevima kakvoće iz te farmakopeje.

U slučajevima kada je specifikacija iz monografije *Europske farmakopeje* ili nacionalne farmakopeje države članice nedostatna da osigura kakvoću tvari, nadležna tijela mogu zahtijevati primjereniju specifikaciju od nositelja odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet.

Nadležna tijela o tome obavješćuju tijela koja su odgovorna za tu farmakopeju. Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet dostavlja tijelima odgovornim za tu farmakopeju detaljne podatke o navodnoj nedostatnosti i dodatne specifikacije koje su primijenjene.

Ako ishodišni materijal nije opisan ni u *Europskoj farmakopeji* ni u farmakopeji države članice, može se prihvatiti sukladnost s monografijom farmakopeje treće zemlje; u tim slučajevima, podnositelj zahtjeva dostavlja primjerak monografije i, prema potrebi, prilaže rezultate validacije postupaka ispitivanja propisanih tom monografiji te, ako je potrebno, njezin prijevod.

1.2. Ishodišni materijali koji nisu navedeni u farmakopeji

Sastojci koji nisu navedeni ni u jednoj farmakopeji opisuju se u obliku monografije po sljedećim poglavljima:

- (a) naziv tvari koja udovoljava zahtjevima odjeljka A točke 2., nadopunjeno svim komercijalnim ili znanstvenim sinonimima;
- (b) definicija tvari, napisana u obliku sličnom onomu koji se upotrebljava u *Europskoj farmakopeji*, mora biti popraćena svim potrebnim objašnjenjima, naročito u odnosu na molekulske strukture, ako je to potrebno; mora joj se priložiti i odgovarajući opis postupka sinteze. Ako se tvari mogu opisati jedino preko postupka njihove izrade, opis postupka mora biti dovoljno detaljan da označi tvar koja ima stalni sastav i učinke;
- (c) metode identifikacije mogu se opisati u obliku cjelovitih postupaka koji se primjenjuju pri proizvodnji tvari i u obliku ispitivanja koji se moraju izvoditi rutinski;
- (d) ispitivanja za utvrđivanje čistoće opisuju se u odnosu na ukupnu količinu predviđenih onečišćenja, naročito onih koja bi mogla imati štetno djelovanje i, prema potrebi, onih koja bi, s obzirom na kombinaciju tvari na koje se zahtjev odnosi, mogla imati neželjene učinke na stabilnost veterinarsko-medicinskog proizvoda ili poremetiti analitičke rezultate;
- (e) kod složenih tvari biljnog i životinjskog podrijetla, potrebno je razlikovati slučaj u kojemu mnogostruki farmakološki učinci zahtijevaju kemijsku, fizikalnu ili biološku kontrolu glavnih sastojaka i slučaj u kojemu se radi o tvarima koje sadržavaju jednu ili više skupina sastojaka sličnog djelovanja za koje se može prihvatiti jedna sveobuhvatna metoda ispitivanja;
- (f) kod tvari životinjskog podrijetla potrebno je opisati mjere kojima se osigurava odsutnost mogućih patogenih agensa;
- (g) sve posebne mjere opreza koje je potrebno poduzeti tijekom čuvanja ishodišnog materijala i, prema potrebi, potrebno je navesti najduže razdoblje čuvanja nakon kojega se tvar mora ponovo ispitati.

1.3. Fizikalno-kemijske osobine koje mogu utjecati na bioraspoloživost

U sklopu općeg opisa djelatnih tvari, neovisno od toga jesu li one navedene u farmakopejama, potrebno je navesti sljedeće podatke ako oni utječu na bioraspoloživost veterinarsko-medicinskog proizvoda:

- kristalni oblik i koeficijent topivosti,
- veličina čestica, prema potrebi nakon usitnjavanja,
- stupanj solvatacije,
- koeficijent odvajanja ulje/voda ⁽¹⁾.

Prve tri alineje se ne primjenjuju na tvari koje se rabe samo u otopinama.

2. Ako se u proizvodnji veterinarsko-medicinskog proizvoda rabe ishodišni materijali kao što su mikroorganizmi, tkiva biljnog ili životinjskog podrijetla, stanice ili tjelesne tekućine (uključujući krv) ljudskog ili životinjskog podrijetla, potrebno je opisati i dokumentirati podrijetlo i povijest ishodišnih materijala.

Opis ishodišnih materijala mora uključivati proizvodnu strategiju, postupke pročišćavanja/inaktivacije i njihovu validaciju te sve postupke procesne kontrole koji se provode kako bi se osigurala kakvoća, neškodljivost i ujednačenost među serijama gotovog proizvoda.

2.1. Ako se koriste stanične banke, potrebno je pokazati da su značajke stanica ostale nepromijenjene tijekom i nakon prijenosa u proizvodnju.

⁽¹⁾ Nadležna tijela mogu zahtijevati i pK/pH vrijednosti ako smatraju da je taj podatak bitan.

- 2.2. Materijale za presađivanje, stanične banke, skupne uzorke („pulove“) seruma i druge materijale biološkog podrijetla te, prema potrebi, ishodišni materijali od kojih se oni dobivaju potrebno je ispitati na prisutnost slučajnih agensa.

Ako je prisutnost potencijalno patogenih slučajnih agensa neizbježna, materijal se upotrebljava jedino ako daljnja prerada osigurava njihovo uklanjanje i/ili inaktivaciju; to se mora validirati.

D. POSEBNE MJERE ZA SPREČAVANJE PRIJENOSA TRANSMISIVNIH SPONGIFORMNIH ENCEFALOPATIJA

Podnositelj zahtjeva mora dokazati da je veterinarsko-medicinski proizvod proizveden u skladu sa Smjericama za smanjenje opasnosti od prijenosa uzročnika spongiformne encefalopatije životinja preko veterinarsko-medicinskih proizvoda i najnovijim dopunama koje je objavila Europska Komisija u 7. svesku svog izdanja ‚Pravila o lijekovima u Europskoj zajednici‘.

E. KONTROLA MEĐUPROIZVODA TIJEKOM PROIZVODNOG POSTUPKA

Podrobni podaci i dokumenti koji se u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkama (i) i (j) i člankom 13. stavkom 1. prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet moraju uključivati podatke o ispitivanjima koja se mogu obavljati na međuproizvodima tijekom proizvodnje kako bi se osigurala ujednačenost tehničkih svojstava i proizvodnog postupka.

Ova su ispitivanja bitna za provjeru sukladnosti veterinarsko-medicinskog proizvoda s formulacijom ako podnositelj zahtjeva iznimno predloži analitičku metodu za ispitivanje gotovog proizvoda koja ne uključuje utvrđivanje svih djelatnih tvari (ili svih pomoćnih sastojaka koji podliježu istim zahtjevima kao i djelatne tvari).

To se primjenjuje i u slučajevima kada kontrola kakvoće gotovog proizvoda ovisi o ispitivanjima tijekom proizvodnje, naročito ako se tvar uglavnom definira preko postupka proizvodnje.

F. ISPITIVANJA GOTOVOG PROIZVODA

1. Za kontrolu gotovog proizvoda, serija gotovog proizvoda obuhvaća sve jedinice farmaceutskog oblika koje su napravljene iz iste početne količine materijala i koje su bile podvrgnute istom nizu postupaka proizvodnje i/ili sterilizacije ili, ako se radi o neprekinutom proizvodnom procesu, sve jedinice proizvedene u određenom vremenskom razdoblju.

U zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet moraju se popisati sva ispitivanja koja se rutinski izvode na svakoj seriji gotovog proizvoda. Mora se navesti učestalost ispitivanja koja se ne provode rutinski. Moraju se navesti dozvoljene granice odstupanja.

Podrobni podaci i dokumenti koji se u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkama (i) i (j) i člankom 13. stavkom 1. prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet moraju uključivati podatke o kontroli pri otpuštanju gotovog proizvoda. Oni se dostavljaju u skladu sa sljedećim zahtjevima.

Odredbe općih monografija *Europske farmakopeje* ili, ako njih nema, farmakopeje države članice primjenjuju se na sve proizvode definirane u tom pogledu.

Ako se primjenjuju postupci ispitivanja ili granične vrijednosti koje su drukčije od onih što su navedene u općim monografijama *Europske farmakopeje* ili, ako njih nema, u nacionalnoj farmakopeji države članice, mora se dostaviti dokaz da bi gotovi proizvod, da se ispituje u skladu s tim monografijama, ispunjavao zahtjeve koje ta farmakopeja propisuje za taj farmaceutski oblik.

1.1. Opća svojstva gotovog proizvoda

Ispitivanja gotovog proizvoda moraju uvijek uključivati i određena ispitivanja općih svojstava proizvoda. Ta se ispitivanja moraju, kad je to primjenljivo, odnositi na kontrolu prosječne mase i najvećih dopuštenih odstupanja, na mehanička, fizikalna i mikrobiološka ispitivanja, organoleptička svojstva, fizikalna svojstva kao što su gustoća, pH, indeks refrakcije itd. Podnositelj zahtjeva mora u svakom pojedinačnom slučaju navesti standarde i granice dopuštenog odstupanja za svako od tih svojstava.

Potrebno je detaljno opisati uvjete ispitivanja i, prema potrebi, korištenu opremu/aparaturu te standarde kad god oni nisu navedeni u *Europskoj farmakopeji* ili u farmakopeji država članica; jednako važi i za slučajeve kada metode koje propisuje te farmakopeje nisu primjenljive.

Nadalje, za krute farmaceutske oblike koji se moraju primjenjivati oralno potrebno je provesti *in vitro* studije o oslobađanju i brzini otapanja djelatne/djelatnih tvari; te se studije provode i ako se radi o drugim načinima primjene, ako nadležna tijela te države članice smatraju da je to potrebno.

1.2. Identifikacija i utvrđivanje djelatne/djelatnih tvari

Djelatna tvar odnosno djelatne tvari identificiraju se i utvrđuju na reprezentativnom uzorku uzetom iz proizvodne serije ili na određenom broju već odmjerenih jedinica koje se analiziraju pojedinačno.

Ako ne postoji odgovarajuće obrazloženje, najveće dopušteno odstupanje udjela djelatne tvari u gotovom proizvodu ne smije biti veće od $\pm 5\%$ u trenutku proizvodnje.

Na temelju ispitivanja stabilnosti, proizvođač mora predložiti i opravdati najveća prihvatljiva odstupanja u udjelu djelatne tvari u gotovom proizvodu do isteka predloženog roka valjanosti.

U određenim iznimnim slučajevima u kojima se radi o posebno složenim smjesama, kada bi za utvrđivanje djelatnih tvari koje su vrlo brojne ili prisutne u vrlo malim količinama bila potrebna složena istraživanja koja je teško provesti za svaku proizvodnu seriju, može se izostaviti utvrđivanje jedne ili više djelatnih tvari u gotovom proizvodu, pod izričitim uvjetom da se ta ispitivanja obave na međuproizvodima u tijeku proizvodnog postupka. Ova se iznimka ne smije proširiti na utvrđivanje svojstava tih tvari. Ovaj pojednostavljeni postupak dopunjuje se metodom kvantitativnog ocjenjivanja koja nadležnomu tijelu omogućava provjeru sukladnost medicinskog proizvoda s njegovom specifikacijom nakon njegovog stavljanja u promet.

Ako se fizikalno-kemijskim metodama ne mogu dobiti odgovarajući podaci o kakvoći proizvoda, obvezno se provodi biološki test *in vivo* ili *in vitro*. Tim se testom moraju, kad god je moguće, obuhvatiti referentni materijali i statističke analize koje omogućavaju izračun granica pouzdanosti. Ako se ovi testovi ne mogu obaviti na gotovom proizvodu, oni se mogu obaviti na međuproizvodu što je moguće kasnije u tijeku proizvodnog postupka.

Ako podaci iz odjeljka B pokažu da je pri proizvodnji veterinarsko-medicinskog proizvoda došlo do znatnog predoziranja djelatne tvari, opis kontrolnih ispitivanja gotovog proizvoda mora uključivati, prema potrebi, kemijsko odnosno toksikološko-farmakološko istraživanje promjena do kojih je došlo kod djelatne tvari te, po mogućnosti, opis svojstava i/ili utvrđivanje produkata razgradnje.

1.3. Identifikacija i utvrđivanje pomoćnih sastojaka

Ako je potrebno, za pomoćne sastojke potrebno je obaviti barem identifikacijske testove.

Predloženi postupak za identifikaciju bojila mora biti takav da se na temelju njega može provjeriti nalaze li se te tvari na popisu koji je priložen Direktivi 78/25/EEZ.

Za konzervanse se mora obvezno odrediti gornja i donja granica, a za sve druge pomoćne sastojke koji bi mogli imati neželjeni učinak na fiziološke funkcije mora se obvezno odrediti gornja granica; gornje i donje granice moraju se obvezno odrediti za pomoćni sastojak koji bi mogao utjecati na bioraspoloživost djelatne tvari, osim ako se bioraspoloživost jamči drugim odgovarajućim ispitivanjima.

1.4. Ispitivanje neškodljivosti

Pored rezultata toksikološko-farmakoloških ispitivanja koji se prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, u analitičke podatke potrebno je uključiti podatke o ispitivanju neškodljivosti kao što su ispitivanje sterilnosti, bakterijskih endotoksina, pirogenosti i lokalne podnošljivosti kod životinja, kad god se ta ispitivanja moraju rutinski provesti kako bi se provjerila kakvoća proizvoda.

G. ISPITIVANJE STABILNOSTI

Podrobni podaci i dokumenti koji se u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkama (f) i (i) ove Direktive prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet dostavljaju se u skladu sa sljedećim zahtjevima.

Potrebno je dostaviti opis ispitivanja na temelju kojih je određen rok valjanosti, preporučeni uvjeti čuvanja i specifikacije po isteku roka valjanosti koje je predložio podnositelj zahtjeva.

Ako se radi o premiksima za proizvodnju ljekovite hrane za životinje, potrebno je dostaviti i podatke o roku uporabe ljekovite hrane za životinje koja je pripremljena od tih premiksa prema preporučenim uputama za uporabu.

Ako je gotovi proizvod potrebno rekonstituirati prije primjene, potrebno je dostaviti podatke o roku valjanosti rekonstituiranog proizvoda, potkrijepljene odgovarajućim podacima o stabilnosti.

Ako se radi o bočicama koje sadravaju više doza, potrebno je dostaviti podatke o stabilnosti koji opravdavaju rok valjanosti bočice nakon prve uporabe.

Ako u gotovom proizvodu dolazi do stvaranja produkata razgradnje, podnositelj zahtjeva to mora prijaviti te navesti metode određivanja i postupke ispitivanja.

Zaključci moraju sadržavati rezultate analiza koji opravdavaju predloženi rok valjanosti u preporučenim uvjetima čuvanja gotovog proizvoda te specifikacije gotovog proizvoda po isteku njegovog roka valjanosti u tim preporučenim uvjetima čuvanja.

Potrebno je navesti najveću prihvatljivu razinu produkata razgradnje po isteku roka valjanosti.

Potrebno je dostaviti studiju o međusobnom djelovanju između proizvoda i spremnika kad god se smatra da je takvo međudjelovanje moguće, naročito ako se radi o pripravcima u obliku injekcije ili aerosolima za unutarnju primjenu.

DIO 3

Ispitivanje neškodljivosti i određivanje rezidua

Podaci i dokumenti koji se u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkom (j) i člankom 13. stavkom 1. prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet dostavljaju se u skladu sa zahtjevima navedenima dalje u tekstu.

Države članice osiguravaju provođenje ispitivanja u skladu s odredbama o dobroj laboratorijskoj praksi koje su utvrđene u Direktivi Vijeća 87/18/EEZ od 18. prosinca 1986. o usklađivanju zakona i ostalih propisa u vezi s primjenom načela dobre laboratorijske prakse i provjeri njihove primjene u ispitivanju kemijskih tvari ⁽¹⁾ i Direktivi Vijeća 88/320/EEZ od 9. lipnja 1988. o pregledu i provjeri dobre laboratorijske prakse (DLP) ⁽²⁾.

A. ISPITIVANJE NEŠKODLJIVOSTI

Poglavlje I.

Provođenje ispitivanja

1. Uvod

Dokumentacija o neškodljivosti mora ukazati na:

1. mogućnu toksičnost veterinarsko-medicinskog proizvoda i sve opasne i neželjene učinke koji mogu nastati u predloženim uvjetima uporabe na životinjama; oni se moraju ocijeniti u odnosu na ozbiljnost tog patološkog stanja;
2. moguće štetne učinke koje rezidue veterinarsko-medicinskih proizvoda, ili tvari koje se nalaze u hrani dobivenoj od liječenih životinja, mogu imati na čovjeka te koje poteškoće mogu te rezidue uzrokovati u industrijskoj preradi hrane;
3. moguće opasnosti do kojih može doći ako se ljudi izlažu veterinarsko-medicinskom proizvodu, primjerice tijekom primjene na životinji;
4. moguće opasnosti za okoliš do kojih može doći zbog uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Svi rezultati moraju biti pouzdani i moraju važiti općenito. Pri razradi eksperimentalnih metoda i ocjenjivanju rezultata potrebno je primjenjivati, kad god je to primjereno, matematičke i statističke postupke. Uz to, kliničarima je potrebno dati podatke o terapijskom potencijalu proizvoda i o opasnostima vezanim uz njegovu uporabu.

U nekim slučajevima možda je potrebno ispitati metabolite izvornog spoja ako oni predstavljaju rezidue.

Pomoćni sastojak koji se prvi put upotrebljava u farmaceutskom području tretira se kao djelatna tvar.

⁽¹⁾ SL L 15, 17. siječnja 1987., str. 29. Direktiva kako je zadnje izmijenjena Direktivom Komisije 1999/11/EZ (SL L 77, 23. 3. 1999., str. 8).

⁽²⁾ SL L 145, 11.6.1988., str. 35. Direktiva kako je zadnje izmijenjena Odlukom Komisije 1999/12/EZ (SL L 77, 23.3.1999., str. 22.).

2. Farmakologija

Farmakološka istraživanja su od temeljne važnosti za razumijevanje mehanizama terapijskog djelovanja veterinarsko-medicinskog proizvoda te se, stoga, farmakološke studije provedene na pokusnim i ciljnim životinjskim vrstama moraju uključiti u dio 4.

Međutim, farmakološke studije mogu pomoći i u razumijevanju toksikoloških pojava. Uz to, ako veterinarsko-medicinski proizvod ima farmakološke učinke bez toksičnog odgovora ili pri dozama koje su manje od onih kod kojih je javlja toksičnost, ti se farmakološki učinci uzimaju u obzir tijekom ocjenjivanja neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Stoga dokumentaciji o neškodljivosti moraju uvijek prethoditi podaci dobiveni farmakološkim istraživanjima koja se provedena na laboratorijskim životinjama kao i svi bitni podaci do kojih se došlo tijekom kliničkih ispitivanja na ciljnim životinjama.

3. Toksikologija

3.1. Toksičnost jednokratne doze

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze mogu se upotrijebiti za predviđanje:

- mogućih učinaka akutnog predoziranja kod ciljnih vrsta,
- mogućih učinaka slučajne primjene na čovjeku,
- doza koje se mogu korisno upotrijebiti u ispitivanjima s višekratnim dozama.

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze moraju otkriti akutne toksične učinke tvari te vrijeme potrebno za njihovu pojavu ili remisiju.

Ta se ispitivanja moraju obično izvesti na najmanje dvije vrste sisavaca. Jedna se vrsta sisavaca može, ako je to prikladno, zamijeniti životinjskom vrstom kojoj je veterinarsko-medicinski proizvod namijenjen. Obično se moraju ispitati dva različita puta primjene. Jedan od njih može biti isti ili sličan putu primjene koji se predlaže za ciljnu vrstu. Ako se očekuje da bi osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod mogla biti znatno izložena, primjerice udisanjem ili preko kože, ti putevi primjene moraju se ispitati.

Kako bi se smanjio broj i patnja životinja uključenih u ispitivanja, neprestano se razvijaju novi protokoli za ispitivanje toksičnosti jednokratne doze. Prihvaćaju se ispitivanja provedena u skladu s tim novim postupcima ako su valjana validirana, kao i ispitivanja provedena u skladu s utvrđenim međunarodno priznatim smjernicama.

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.

Ako se radi o tvarima ili veterinarsko-medicinskim proizvodima koje je predviđeno primjenjivati isključivo na životinjama koje se ne koriste za proizvodnju hrane, obično je dovoljno ispitati toksičnosti ponovljenih doza na jednoj vrsti pokusnih životinja. Ovo se ispitivanje može zamijeniti ispitivanjem provedenim na ciljnoj životinji. Učestalost i put primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda te trajanje ispitivanja potrebno je odrediti uzimajući u obzir predložene uvjete kliničke uporabe. Ispitivač mora iznijeti razloge za opseg i trajanje ispitivanja te za odabrane doze.

Ako se radi o tvarima ili veterinarsko-medicinskim proizvodima koji su namijenjeni životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, ispitivanje je potrebno provesti na najmanje dvije vrste od kojih jedna ne smiju biti glodavci. Ispitivač mora iznijeti razloge za odabir vrsta, uzimajući u obzir dostupno znanje o metabolizmu proizvoda u životinjama i ljudima. Ispitivana tvar mora se primijeniti oralno. Ispitivanje mora trajati najmanje 90 dana. Ispitivač mora jasno navesti i obrazložiti metodu i učestalost primjene te trajanje ispitivanja.

U načelu, najveću dozu potrebno je odrediti tako da se uoče štetni učinci. Kod najniže doze ne bi se smjeli javiti nikakvi znakovi toksičnosti.

Ocjena toksičnih učinaka mora se temeljiti na promatranju ponašanja i rasta, na pretragama krvi i fiziološkim ispitivanjima, posebno onima koja se odnose na organe za izlučivanje te na izvješćima o razudbi i pratećim histološkim nalazima. Vrsta i opseg ispitivanja ovise o korištenoj životinjskoj vrsti i o stupnju znanstvenih saznanja u tom trenutku.

Ako se radi o kombinaciji poznatih tvari koje su istražene u skladu s odredbama ove Direktive, ispitivač može, navodeći razloge, na odgovarajući način pojednostavniti ispitivanja s ponovljenim dozama, osim ako su ispitivanja toksičnosti otkrila pojavu povećane toksičnosti ili novih toksičnih učinaka.

3.3. Podnošljivost kod ciljnih vrsta

Potrebno je dostaviti detaljne podatke o svim znakovima nepodnošljivosti koji su uočeni tijekom ispitivanja provedenih na ciljnim vrstama u skladu sa zahtjevima iz dijela 4. poglavlja I. odjeljka B. Potrebno je navesti ta ispitivanja, doze kod kojih se javila nepodnošljivost te vrste i pasmine životinja na koje se to odnosi. Potrebno je dostaviti i detaljne podatke o neočekivanim fiziološkim promjenama.

3.4. Toksičnost na reprodukciju uključujući teratogenost

3.4.1. Ispitivanje utjecaja na reprodukciju

Svrha ovog ispitivanja je utvrditi moguće slabljenje reproduksijskih funkcija kod mužjaka ili ženki ili štetne učinke na potomstvo koji su posljedica primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda ili tvari koja se istražuje.

Ako se radi o tvarima ili veterinarsko-medicinskim proizvodima koji su namijenjeni životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, ispitivanje utjecaja na reprodukciju mora obuhvatiti dvije generacije najmanje jedne životinjske vrste, obično glodavca. Tvar ili proizvod koji se ispituje daje se mužjacima ili ženkama u odgovarajuće vrijeme prije parenja. Primjena mora trajati do odbijanja generacije F2. Potrebno je primijeniti najmanje tri različite doze. Najveću dozu potrebno je odrediti tako da štetni učinci budu uočeni. Kod najniže doze ne bi se smjeli javiti nikakvi znakovi toksičnosti.

Ocjena utjecaja na reprodukciju temelji se na ispitivanju plodnosti, gravidnosti i majčinskog ponašanja te sisanja, rasta i razvoja F1 potomstva od začeca do zrelosti, kao i razvoja F2 potomstva do odbijanja.

3.4.2. Ispitivanje embriotoksičnih/fetotoksičnih učinaka uključujući teratogenost

Ako se radi o tvarima ili veterinarsko-medicinskim proizvodima koji su namijenjeni životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, provode se ispitivanja embriotoksičnih/fetotoksičnih učinaka uključujući teratogenost. Ta se ispitivanja moraju provesti na najmanje dvije vrste sisavaca, obično na glodavcu i kuniću. Protokol ispitivanja (broj životinja, doze, vrijeme primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda i mjerila za ocjenu rezultata) ovisi o stupnju znanstvenih saznanja u vrijeme podnošenja zahtjeva te razini statističke značajnosti koju rezultati moraju postići. Ispitivanje na glodavcu može se kombinirati s ispitivanjem utjecaja na reproduksijske funkcije.

Ako se radi o tvarima ili medicinskim proizvodima koji nisu namijenjeni životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, ispitivanje embriotoksičnih/fetotoksičnih učinaka, uključujući teratogenost, potrebno je provesti na najmanje jednoj vrsti, koja može biti ciljna vrsta, ako je proizvod namijenjen životinjama koje bi se mogle koristiti za uzgoj.

3.5. Mutagenost

Cilj ispitivanja mutagenosti je procijeniti sposobnost tvari da uzrokuju prenosive promjene u genetičkom materijalu stanica.

Moraju se ispitati moguća mutagena svojstva svake nove tvari koja se namjerava upotrijebiti u proizvodnji veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Broj i vrsta ispitivanja te mjerila za ocjenu rezultata ovise o stupnju znanstvenih saznanja u vrijeme podnošenja zahtjeva.

3.6. Kancerogenost

Dugoročna ispitivanja kancerogenosti na životinjama obično se zahtijeva za tvari kojima će biti izloženi ljudi, to jest one tvari

- čija je kemijska struktura vrlo slična strukturi poznatih kancerogenih tvari,
- koje su tijekom ispitivanja mutagenosti dale rezultate koji ukazuju na mogućnost kancerogenih učinaka,
- koje su tijekom ispitivanja toksičnosti izazvale pojavu sumnjivih znakova.

Pri planiranju ispitivanja i ocjeni rezultata uzima se u obzir stupanj znanstvenih saznanja u vrijeme podnošenja zahtjeva.

3.7. Odstupanja

Ako je medicinski proizvod namijenjen za lokalnu primjenu, ispituje se sustavna apsorpcija kod ciljne životinjske vrste. Ako se dokaže da je sustavna apsorpcija zanemariva, ne moraju se provoditi ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, ispitivanja toksičnosti na reprodukciju i ispitivanja kancerogenosti, osim ako:

- se može očekivati da će pod utvrđenim uvjetnim uporabe životinja progutati veterinarsko-medicinski proizvod, ili
- ako veterinarsko-medicinski proizvod može dospjeti u hranu dobivenu od liječenih životinja (intramamarni pripravci).

4. Ostali zahtjevi

4.1. Imunotoksičnost

Ako učinci koji su opaženi kod životinja tijekom ispitivanja s ponovljenim dozama uključuju posebne promjene u težini i/ili histološkim svojstvima limfnih organa i promjene u stanicama limfnih tkiva, koštane srži ili leukocita periferne krvi, ispitivač mora razmotriti potrebu za dodatnim ispitivanjima učinaka veterinarsko-medicinskih proizvoda na imunološki sustav.

Pri planiranju ispitivanja i ocjeni rezultata potrebno je uzeti u obzir stupanj znanstvenih saznanja u vrijeme podnošenja zahtjeva.

4.2. Mikrobiološka svojstva rezidua

4.2.1. Mogući učinci na crijevnu floru kod ljudi

U skladu sa stupnjem znanstvenih saznanja u vrijeme podnošenja zahtjeva potrebno je ispitati mikrobiološke opasnosti koje rezidue antimikrobnih spojeva predstavljaju za crijevnu floru kod ljudi.

4.2.2. Mogući učinci na mikroorganizme koji se upotrebljavaju za industrijsku preradu hrane

U određenim slučajevima može biti potrebno provesti ispitivanja kako bi se utvrdilo uzrokuju li rezidue potoške koje utječu na tehnološke postupke u industrijskoj preradi hrane.

4.3. Opažanja kod ljudi

Potrebno je dostaviti podatke koji pokazuju da li se sastojci veterinarsko-medicinskog proizvoda koriste kao lijekovi u humanoj medicini; ako je tako, potrebno je napisati izvješće o svim opaženim učincima (uključujući nuspojave) kod ljudi i o njihovom uzroku, u mjeri u kojoj ti učinci mogu biti važni za ocjenjivanje veterinarsko-medicinskog proizvoda, uzimajući pri tom u obzir rezultate ispitivanja iz stručne literature; ako se sami sastojci veterinarsko-medicinskih proizvoda više ne upotrebljavaju ili se više ne upotrebljavaju kao lijekovi u humanoj medicini, potrebno je navesti razloge.

5. Ekotoksičnost

5.1. Svrha ispitivanja ekotoksičnosti veterinarsko-medicinskog proizvoda je procijeniti moguće štetne učinke na okoliš do kojih može doći zbog uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda te utvrditi sve mjere opreza potrebne za smanjenje takvih opasnosti.

5.2. Procjena ekotoksičnosti obvezna je kod svih zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, osim kod zahtjeva koji se podnose u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkom (j) i člankom 13. stavkom 1. ove Direktive.

5.3. Procjena se obično obavlja u dvije faze.

U prvoj fazi ispitivač procjenjuje u kojoj su mjeri proizvod, njegove djelatne tvari ili bitni metaboliti izloženi okolišu, pri tome uzimajući u obzir:

- ciljne vrste i predloženi način uporabe (primjerice, masovno ili pojedinačno liječenje životinja),
- način primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda, naročito opseg mogućeg izravnog ulaska proizvoda u ekološke sustave,
- mogućnost da proizvod, njegove djelatne tvari ili bitni metaboliti dospiju u okoliš preko životinjskih izlučevina; njihova postojanost u tim izlučevinama;
- zbrinjavanje neupotrijebljenih ili otpadnih proizvoda.

5.4. U drugoj fazi ispitivač razmatra jesu li potrebna dodatna ispitivanja učinaka proizvoda na ekološke sustave, uzimajući u obzir opseg izloženosti proizvoda okolišu te raspoložive podatke o fizikalnim/kemijskim, farmakološkim i/ili toksikološkim svojstvima spoja dobivenog tijekom provođenja drugih ispitivanja i pokusa propisanih ovom Direktivom.

5.5. Prema potrebi, mogu se zahtijevati dodatna ispitivanja vezana uz:

- zadržavanje i reakcije u tlu,
- zadržavanje i reakcije u vodi i zraku,
- učinke na vodene organizme,
- učinke na druge organizme koji ne pripadaju ciljnoj vrsti.

Ta se dodatna ispitivanja provode u skladu s protokolima koji su utvrđeni u Prilogu V. Direktivi Vijeća 67/548/EEZ od 27. lipnja 1967. o usklađivanju zakona i drugih propisa u odnosu na razvrstavanje, pakiranje i označivanje opasnih tvari⁽¹⁾ ili, ako neka završna točka nije na odgovarajući način obuhvaćena tim protokolima, u skladu s drugim međunarodno priznatim protokolima o veterinarsko-medicinskim proizvodima i/ili djelatnoj tvari/tvarima i/ili izlučenim metabolitima, prema potrebi. Broj i vrsta ispitivanja te mjerila za ocjenu rezultata ovise o stupnju znanstvenih saznanja u vrijeme podnošenja zahtjeva.

Poglavlje II.

Predstavljanje detaljnih podataka i dokumenata

Kao i kod svih znanstvenih radova, dokumentacija o ispitivanju neškodljivosti mora uključivati:

(a) uvod u kojemu se utvrđuje predmet ispitivanja, sa svim korisnim bibliografskim referencama;

(b) detaljan opis ispitivane tvari uključujući:

- međunarodno nezaštićeno ime (INN),
- naziv u skladu s nomenklaturom Međunarodne unije za čistu i primijenjenu kemiju (IUPAC),
- CAS broj (Chemical Abstract Service),
- farmakoterapijsku klasifikaciju,
- sinonime i kratice,
- strukturnu formulu,
- molekulsku formulu,
- molekulsku masu,
- stupanj čistoće,
- kvalitativni i kvantitativni sastav onečišćenja,

⁽¹⁾ SL 196, 16.8.1967., str. 1. Direktiva kako je zadnje izmijenjena Direktivom Komisije 2000/33/EZ (SL L 136, 8.6.2000., str. 90.).

- opis fizikalnih svojstava,
 - talište,
 - vrelište,
 - tlak para,
 - topljivost u vodi i organskim otapalima izraženo u g/l, uz naznaku temperature,
 - gustoću,
 - spektre refrakcije, rotaciju itd.;
- (c) detaljni protokol ispitivanja s razlozima zbog kojih određena gore navedena ispitivanja nisu provedena, opisom korištenih metoda, aparata i materijala, pojedinostima o vrsti, pasmini ili liniji/soju životinja, o njihovom podrijetlu i broju te uvjetima njihovog smještaja i hranjenja, navodeći između ostalog jesu li bile slobodne od specifičnih patogena (SPF);
- (d) sve dobivene rezultate, neovisno od toga jesu li povoljni ili nepovoljni. Izvorne podatke potrebno je dovoljno detaljno opisati kako bi se rezultati mogli kritički ocijeniti neovisno o tumačenju autora. U svrhu pojašnjenja, rezultati se mogu popratiti ilustracijama;
- (e) statističku analizu rezultata ako je zahtijeva program ispitivanja te varijancu unutar informacija.
- (f) objektivnu raspravu o dobivenim rezultatima iz koje slijede zaključci o neškodljivosti tvari, granicama njezine neškodljivosti kod pokusnih i ciljnih životinja te njezinim mogućim popratnim pojavama, o područjima njezine primjene, učinkovitim dozama i svim mogućim inkompatibilitetima;
- (g) detaljni opis i temeljitu raspravu o rezultatima ispitivanja neškodljivosti rezidua u hrani i njihovoj važnosti za ocjenu mogućih opasnosti koje te rezidue predstavljaju za ljude. Uz navedenu raspravu potrebno je dostaviti prijedloge koji jamče da je primjenom međunarodno priznatih mjerila ocjenjivanja uklonjena svaka opasnost za čovjeka, primjerice: najveća doza bez vidljivog učinka kod životinja, prijedlozi za odabir faktora sigurnosti i prihvatljivi dnevni unos (ADI);
- (h) temeljitu raspravu o svim opasnostima kojima su izložene osobe koje pripremaju veterinarsko-medicinski proizvod ili ga daju životinjama, s prijedlozima odgovarajućih mjera za smanjenje tih opasnosti;
- (i) temeljitu raspravu o svim opasnostima za okoliš do kojih može doći zbog uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda u predloženim uvjetima uporabe, uz odgovarajuće prijedloge za smanjenje tih opasnosti;
- (j) sve podatke potrebne da se kliničar u što je moguće većoj mjeri upozna s korisnošću predloženog proizvoda. Raspravu je potrebno dopuniti prijedlozima vezanim uz popratne pojave i moguće liječenje akutnih toksičnih reakcija kod životinja kojima će se taj proizvod davati;
- (k) zaključno izvješće stručnjaka u kojemu se iznosi detaljna kritička analiza gore navedenih informacija u svjetlu znanstvenih spoznaja dostupnih u vrijeme podnošenja zahtjeva, zajedno s detaljnim sažetkom svih rezultata bitnih ispitivanja neškodljivosti te točnim bibliografskim podacima.

B. ISPITIVANJE REZIDUA

Poglavlje I.

Provođenje ispitivanja

1. Uvod

U smislu ove Direktive, „rezidue“ su sve djelatne tvari ili njihovi metaboliti koji ostaju u mesu ili drugoj hrani dobivenim od životinja kojima se davao taj veterinarsko-medicinski proizvod.

Ispitivanja rezidua imaju za cilj utvrditi ostaju li rezidue prisutne u hrani dobivenoj od liječenih životinja, i ako ostaju, pod kojim uvjetima i u kojoj mjeri te odrediti karencije koje se moraju poštovati da bi se uklonila svaka opasnost za zdravlje ljudi i/ili poteškoće u industrijskoj preradi hrane.

Za procjenu opasnosti uzrokovane reziduama potrebno je utvrditi jesu li rezidue prisutne u životinjama liječenim pod preporučenim uvjetima uporabe te istražiti učinke tih rezidua.

Ako se radi o veterinarsko-medicinskim proizvodima namijenjenim životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, dokumentacija o reziduama mora dokazati:

1. u kojoj mjeri i koliko dugo rezidue veterinarsko-medicinskih proizvoda ili njihovih metabolita ostaju prisutne u tkivima liječenih životinja ili u hrani dobivenoj od tih životinja;
2. da je u svrhu sprečavanja opasnosti za zdravlje potrošača od hrane koja potječe od liječenih životinja, ili poteškoća u industrijskoj preradi hrane, moguće utvrditi razumne karencije koje se mogu poštovati u stvarnim uvjetima uzgoja;
3. da postoje praktične analitičke metode koje su prikladne za rutinsku uporabu u svrhu provjere poštivanja karencije.

2. Metabolizam i kinetika rezidua

2.1. Farmakokinetika (apsorpcija, raspodjela, biotransformacija, izlučivanje)

Farmakokinetička istraživanja rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda imaju za cilj ocijeniti apsorpciju, raspodjelu, biotransformaciju i izlučivanje proizvoda kod ciljne vrste životinja.

Gotovi proizvod, ili bioekvivalentni pripravak, daje se ciljnoj vrsti u najvećoj preporučenoj dozi.

Potrebno je detaljno opisati opseg apsorpcije veterinarsko-medicinskog proizvoda s obzirom na način primjene. Ako se dokaže da je sustavna apsorpcija proizvoda za lokalnu primjenu zanemariva, nisu potrebna daljnja ispitivanja rezidua.

Potrebno je opisati raspodjelu veterinarsko-medicinskog proizvoda u tijelu ciljne životinje; potrebno je ispitati mogućnost vezanja za bjelancevine plazme ili prijelaz u mlijeko ili jaja te nakupljanje lipofilnih spojeva.

Potrebno je opisati putove izlučivanja proizvoda iz ciljnih životinja. Potrebno je identificirati glavne metabolite i opisati njihova svojstva.

2.2. Izlučivanje rezidua

Svrha ovih ispitivanja, kojima se mjeri brzina kojom se rezidue izlučuju iz tijela ciljne životinje nakon zadnje primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda, je utvrđivanje karencija.

Nakon što pokusna životinja primi zadnju dozu veterinarsko-medicinskog proizvoda, odgovarajućim fizikalnim, kemijskim ili biološkim metodama u različitim vremenskim razmacima se utvrđuju količine prisutnih rezidua; potrebno je navesti tehničke postupke koji su primijenjeni te pouzdanost i osjetljivost korištenih metoda.

3. Rutinska analitička metoda za otkrivanje rezidua

Potrebno je predložiti analitičke postupke koji se mogu provoditi tijekom rutinskog ispitivanja i čija je razina osjetljivosti takva da se sa sigurnošću mogu otkriti količine koje premašuju zakonom propisane najveće dopuštene količine rezidua.

Predloženu analitičku metodu potrebno je detaljno opisati. Ona mora biti validirana i dostatno pouzdana za primjenu u normalnim uvjetima rutinskog praćenja rezidua.

Potrebno je opisati sljedeća svojstva:

- specifičnost,
- točnost, uključujući osjetljivost,
- preciznost,
- granicu detekcije,
- granicu kvantifikacije,
- praktičnost i primjenljivost u uobičajenim laboratorijskim uvjetima,
- osjetljivost na interferencije.

Prikladnost predložene analitičke metode ocjenjuje se u svjetlu znanstvenih i tehničkih saznanja dostupnih u vrijeme podnošenja zahtjeva.

Poglavlje II.

Predstavljanje detaljnih podataka i dokumenata

Kao i kod svih znanstvenih radova, dokumentacija o ispitivanju na rezidue mora uključivati:

- (a) uvod u kojemu se utvrđuju predmet ispitivanja, sa svim korisnim bibliografskim podacima;
- (b) detaljan opis veterinarsko-medicinskog proizvoda uključujući:
 - sastav,
 - čistoću,
 - identifikaciju serije,
 - povezanost s gotovim proizvodom,
 - specifično djelovanje i radiočistoća obilježenih tvari,
 - položaj obilježenih atoma u molekuli;
- (c) detaljan protokol ispitivanja s razlozima zbog kojih određena gore navedena ispitivanja nisu provedena, opisom korištenih metoda, aparata i tvari, pojedinostima o vrsti, pasmini ili liniji/soju životinja, o njihovom podrijetlu i broju te uvjetima njihovog smještaja i hranjenja;
- (d) sve dobivene rezultate, neovisno od toga jesu li povoljni ili nepovoljni. Izvorne podatke potrebno je dovoljno detaljno opisati kako bi se rezultati mogli kritički ocijeniti neovisno o tumačenju autora. Rezultati se mogu popratiti ilustracijama;
- (e) statističku analizu rezultata ako je zahtijeva program ispitivanja te varijancu unutar podataka.
- (f) objektivnu raspravu o dobivenim rezultatima s prijedlozima za najveće dopuštene količine djelatnih tvari u proizvodu, navodeći marker ostatak i ta ciljna tkiva te prijedlozima vezanim uz karencije koje su potrebne kako bi se osiguralo da u hrani dobivenoj od liječenih životinja ne budu prisutne rezidue koje bi mogle predstavljati opasnost za potrošače;
- (g) zaključno izvješće stručnjaka u kojemu se iznosi detaljna kritička analiza gore navedenih informacija u svjetlu znanstvenih spoznaja dostupnih u vrijeme podnošenja zahtjeva, zajedno s detaljnim sažetkom svih rezultata ispitivanja rezidua te detaljnim bibliografskim podacima.

DIO 4.

Pretklinička i klinička ispitivanja

Podrobni podaci i dokumenti koji se u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkom (j) i člankom 13. stavkom 1. ove Direktive prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet dostavljaju se u skladu s odredbama ovog dijela.

Poglavlje I.

Pretklinički zahtjevi

Pretkliničke studije su potrebne da bi se utvrdilo farmakološko djelovanje i podnošljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda.

A. FARMAKOLOGIJA

A.1. *Farmakodinamika*

Ispitivanje farmakodinamike mora slijediti dva odvojena pristupa:

Kao prvo, mora se na odgovarajući način opisati mehanizam djelovanja i farmakološke učinke na kojima se temelji preporučena primjena u praksi. Rezultati se izražavaju kvantitativno (primjerice, pomoću krivulja doza-činak, vrijeme-činak itd.) i, gdje god je to moguće, u usporedbi s tvari čije je djelovanje dobro poznato. Ako se za neku djelatnu tvar tvrdi da je djelotvornija, potrebno je dokazati razliku i pokazati da je ona statistički značajna.

Kao drugo, ispitivač mora dati opću farmakološku ocjenu djelatne tvari, s posebnim osvrtom na mogućnost popratnih pojava. Općenito, potrebno je ispitati glavno djelovanje.

Ispitivač mora odrediti učinak puta primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda, formulacije itd. na farmakološku aktivnost djelatne tvari.

Ispitivanja moraju biti to intenzivnija što je preporučena doza bliže dozi koja bi mogla izazvati neželjenu reakciju.

Eksperimentalne tehnike, ako se ne radi o standardnim postupcima, potrebno je tako detaljno opisati da ih je moguće ponoviti, a ispitivač mora utvrditi njihovu valjanost. Rezultati ispitivanja moraju biti jasno izneseni i, za određene vrste ispitivanja, mora se navesti njihova statistička značajnost.

Osim u opravdanim slučajevima, potrebno je istražiti sve kvantitativne promjene reakcija do kojih dolazi zbog ponovljene primjene tvari.

Do kombinacije veterinarsko-medicinskih proizvoda može doći zbog farmakoloških pretpostavki ili kliničkih indikacija. U prvom slučaju, ispitivanja farmakodinamike i/ili farmakokinetike moraju ukazati na one interakcije zbog kojih bi sama kombinacija bila vrijedna za kliničku uporabu. U drugom slučaju, kada se znanstveno opravdanje za kombinaciju veterinarsko-medicinskih proizvoda traži putem kliničkih eksperimenata, ispitivanjem je potrebno utvrditi mogu li se očekivani učinci kombinacije dokazati kod životinja te se, kao minimum, mora provjeriti važnost neželjenih učinaka. Ako kombinacija sadržava novu djelatnu tvar, ona se prethodno mora temeljito ispitati.

A.2. Farmakokinetika

U odnosu na nove djelatne tvari, u kliničkom pogledu je općenito korisno raspolagati općim podacima o farmakokinetici.

Farmakokinetički ciljevi mogu se podijeliti na dva glavna područja:

- i. deskriptivnu farmakokinetiku koja omogućuje ocjenu osnovnih parametara kao što su eliminacija iz tijela, volumen(i) raspodjele, srednje vrijeme prisutnosti itd.;
- ii. uporabu tih parametara u svrhu istraživanja odnosa između režima doziranja, koncentracije u plazmi i tkivima i farmakoloških, terapijskih ili toksičnih učinaka.

Kod ciljnih vrsta, farmakokinetička ispitivanja su u pravilu potrebna kako bi se primijenili veterinarsko-medicinski proizvodi koji pokazuju najveći mogući stupanj djelotvornosti i neškodljivosti. Ta su ispitivanja posebno korisna kao pomoć kliničaru pri utvrđivanju režima doziranja (put i mjesto primjene, doza, vremenski razmak između doza, broj primjena itd.) te pri određivanju režima doziranja u skladu s određenim parametrima populacije (npr. dob, bolest). Kod nekih životinja ova ispitivanja mogu biti učinkovitija i općenito pružiti više informacija nego klasična ispitivanja pomoću titracije doza.

Ako se radi o novim kombinacijama poznatih tvari koje su ispitane u skladu s odredbama ove Direktive, nisu potrebna farmakokinetička ispitivanja utvrđene kombinacije ako se može dokazati da primjena djelatnih tvari u obliku utvrđene kombinacije ne mijenja njihova farmakokinetička svojstva.

A.2.1. Bioraspoloživost/bioekvivalencija

Moraju se provesti odgovarajuća ispitivanja bioraspoloživosti kako bi se utvrdila bioekvivalencija:

- pri usporedbi nove formulacije s već postojećim veterinarsko-medicinskim proizvodom,
- pri usporedbi novog načina ili puta primjene s već postojećim,
- u svim slučajevima iz članka 13. stavka 1.

B. PODNOŠLJIVOST KOD CILJNIH ŽIVOTINJSKIH VRSTA

Ovo ispitivanje, koje se provodi na svim životinjskim vrstama kojima je veterinarsko-medicinski proizvod namijenjen, ima za cilj ispitati lokalnu i opću podnošljivost kod svih takvih životinjskih vrsta kako bi se odredio raspon podnošljive doze koji mora biti dovoljno velik da se može utvrditi odgovarajuća granica neškodljivosti i klinički simptomi nepodnošljivosti pri preporučenom putu ili putovima primjene, ako se to može postići povećanjem terapijske doze i/ili trajanja liječenja. Izvješće o ispitivanjima mora sadržavati što je moguće više pojedinosti o očekivanim farmakološkim učincima i neželjenim reakcijama; ovo zadnje se ocjenjuje imajući na umu činjenicu da korištene životinje mogu biti vrlo vrijedne.

Put primjene medicinskog proizvoda mora biti najmanje onaj koji je preporučen.

C. REZISTENCIJA

Ako se radi o veterinarsko-medicinskim proizvodima koji se koriste u prevenciji ili liječenju zaraznih bolesti ili infestacija parazitima kod životinja, potrebni su podaci o pojavi rezistentnih organizama.

Poglavlje II.

Klinički zahtjevi

1. Opća načela

Svrha kliničkih ispitivanja je pokazati ili dokazati učinak veterinarsko-medicinskog proizvoda nakon primjene preporučenih doza, utvrditi indikacije i kontraindikacije ovisno o vrsti, dobi, pasmini i spolu, uputi za njegovu uporabu, svim neželjenim reakcijama koje može izazvati te njegovoj neškodljivosti i podnošljivosti u normalnim uvjetima uporabe.

Osim u opravdanom slučaju, klinička se ispitivanja obavljaju na kontrolnim životinjama (kontrolirana klinička ispitivanja). Dobiveni učinak potrebno je usporediti s placeboom ili učinkom koji se dobiva bez liječenja i/ili s učinkom odobrenog veterinarsko-medicinskog proizvoda čiji je terapijski učinak poznat. Moraju se prijaviti svi dobiveni rezultati, bilo da su pozitivni ili negativni.

Potrebno je navesti metodu korištenu za postavljanje dijagnoze. Rezultate je potrebno prikazati u skladu s kvantitativnim i kvalitativnim kliničkim kriterijima. Potrebno je primijeniti i obrazložiti odgovarajuće statističke metode.

Ako se radi o veterinarsko-medicinskom proizvodu koji je u prvom redu namijenjen poboljšanju proizvodnih svojstava, posebna se pozornost mora posvetiti:

- prinosu proizvoda životinjskog podrijetla,
- kakvoći proizvoda životinjskog podrijetla (organoleptička, nutritivna, higijenska i tehnološka kakvoća),
- hranidbenoj iskoristivosti i rastu životinja,
- općem zdravstvenom stanju životinje.

Podaci dobiveni tijekom ispitivanja moraju se potvrditi podacima dobivenim u stvarnim terenskim uvjetima.

Ako podnositelj zahtjeva može dokazati da nije u mogućnosti dostaviti detaljne podatke o terapijskom učinku za određene terapijske indikacije jer se:

- (a) indikacije za koje je taj veterinarsko-medicinski proizvod namijenjen pojavljuju tako rijetko da se od podnositelj zahtjeva ne može opravdano očekivati da dostavi detaljne dokaze;
- (b) pri sadašnjem stupnju znanstvenih spoznaja ne mogu se pružiti detaljni podaci;

odobrenje za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet može se izdati jedino pod sljedećim uvjetima:

- (a) taj se medicinski proizvod izdaje samo na veterinarski recept i u određenim se slučajevima može primijeniti jedino pod strogim veterinarskim nadzorom;
- (b) uputa o veterinarsko-medicinskom proizvodu i sve druge informacije moraju upozoravati veterinaru na činjenicu da u nekim dijelovima, koji se moraju specificirati, raspoloživi podaci o tom veterinarsko-medicinskom proizvodu još uvijek nisu potpuni.

2. Izvođenje ispitivanja

Sva se veterinarska klinička ispitivanja moraju provoditi u skladu s pomno razmotrenim detaljnim protokolom koji se mora zapisati prije početka ispitivanja. Dobrobit pokusnih životinja pod veterinarskim je nadzorom i o njoj se mora voditi računa kako pri razradi svakog protokola tako i tijekom izvođenja ispitivanja.

Moraju postojati pisani, unaprijed utvrđeni sustavni postupci za organizaciju i izvođenje ispitivanja, sakupljanje podataka, dokumentiranje i provjeru kliničkih ispitivanja.

Prije početka svakog ispitivanja mora se pribaviti i dokumentirati pristanak vlasnika životinja koje se koriste za ispitivanje, a koji on daje na temelju prethodno dobivenih obavijesti. Vlasnik životinja mora biti pisanim putem obaviješten posebno o posljedicama koje sudjelovanje u ispitivanju ima na kasnije uklanjanje liječenih životinja ili za dobivanje hrane od liječenih životinja. Primjerak te obavijesti, koju je supotpisao i datirao vlasnik životinja, potrebno je priložiti dokumentaciji o ispitivanju.

Ako se ne radi o slijepom ispitivanju, odredbe članka 58., 59. i 60. ove Direktive koje se odnose na označivanje veterinarsko-medicinskih proizvoda analogno se primjenjuju na označivanje formulacija namijenjenih uporabi u veterinarskim kliničkim ispitivanjima. U svim slučajevima, na oznaci moraju na jasno vidljivom mjestu na neizbrisiv način biti navedene riječi 'samo za veterinarska klinička ispitivanja'.

Poglavlje III.

Podrobni podaci i dokumenti

Kao i kod svih znanstvenih radova, i dokumentacija o djelotvornosti mora sadržavati uvod u kojemu se utvrđuje predmet ispitivanja, sa svim korisnim bibliografskim podacima.

Sva dokumentacija o pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima mora biti dovoljno detaljna da omogući donošenje objektivne ocjene. O svim ispitivanjima i pokusima, neovisno od toga jesu li povoljni ili nepovoljni za podnositelja zahtjeva, potrebno je izraditi izvješće.

1. Evidencije o zapažanjima tijekom pretkliničkih ispitivanja

Kad god je to moguće, potrebno je dostaviti detaljne podatke o rezultatima:

- (a) ispitivanja kojima se dokazuje farmakološko djelovanje;
- (b) ispitivanja kojima se dokazuju farmakološki mehanizmi koji su odgovorni za terapijski učinak;
- (c) ispitivanja kojima se dokazuju glavni farmakokinetički procesi.

Ako se tijekom ispitivanja pojave neočekivani rezultati, potrebno ih je detaljno opisati.

Uz to, sva pretklinička ispitivanja moraju sadržavati sljedeće:

- (a) sažetak;
- (b) detaljni protokol ispitivanja s opisom korištenih metoda, aparata i materijala, te podacima o vrsti, dobi, težini, spolu, broju, pasmini ili soju/liniji životinja, identifikaciji životinja, dozi, putu primjene i planu primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda;
- (c) statističku analizu rezultata, gdje je to bitno;
- (d) objektivnu raspravu o dobivenim rezultatima iz koje slijede zaključci o neškodljivosti i djelotvornosti proizvoda.

Izostavljanje svih ili nekih gore navedenih podataka mora se opravdati.

2.1. Evidencije o zapažanjima tijekom kliničkih ispitivanja

Svaki ispitivač mora sve podatke dostaviti u obliku evidencijskih kartona, i to pojedinačnih ako se radi o pojedinačnom liječenju ili skupnih ako se radi o skupnom liječenju.

Dostavljeni podaci moraju biti u sljedećem obliku:

- (a) ime, adresa, dužnost koju obnaša i kvalifikacije odgovornog ispitivača;
- (b) mjesto i datum liječenja; ime i adresa vlasnika životinja;

- (c) detaljni podaci o protokolu ispitivanja s opisom korištenih metoda, uključujući i metode slučajnog odabira i slijepog ispitivanja te podaci o putu primjene, planu primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda, dozi, identifikaciji pokusnih životinja, vrstama, pasminama ili sojevima/linijama, dobi, težini, spolu, fiziološkom stanju;
- (d) metoda uzgoja i hranidbe, navodeći sastav hrane za životinje te vrstu i količinu svih dodataka koje ona sadržava;
- (e) povijest slučaja (što je moguće iscrpnija), pojava i tijek drugih bolesti do kojih je došlo tijekom ispitivanja;
- (f) dijagnoza i sredstva koja su korištena za postavljanje dijagnoze;
- (g) simptomi i težina bolesti, po mogućnosti prema standardnim mjerilima;
- (h) točna identifikacija formulacije korištene u kliničkom ispitivanju;
- (i) doziranje veterinarsko-medicinskog proizvoda, način, put i učestalost primjene te mjere opreza, ako ih je bilo, koje su poduzete tijekom primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda (trajanje ubrizgavanja itd.);
- (j) trajanje liječenja i razdoblje kasnijeg promatranja;
- (k) sve pojedinosti o veterinarsko-medicinskim proizvodima (drugačijim od onog koji je predmet ispitivanja) koji su bili primjenjivani tijekom ispitivanja, bilo prije ili istovremeno kad i ispitivani proizvod, pri čemu se u ovom drugom slučaju moraju dostaviti podaci o uočenim interakcijama;
- (l) svi rezultati kliničkih ispitivanja (uključujući nepovoljne ili negativne rezultate) s punim opisom kliničkih opažanja i rezultatima objektivnih ispitivanja djelovanja (laboratorijske analize, fiziološka ispitivanja) koji su potrebni za ocjenu zahtjeva; moraju se opisati tehnike te se mora objasniti značenje svih odstupanja u rezultatima (npr. razlike u metodama, razlike među jedinkama ili učinci liječenja); prikaz farmakodinamičkog učinka kod životinja nije sam po sebi dovoljan da bi se opravdali zaključci koji se odnose na terapijski učinak;
- (m) sve pojedinosti o neočekivanim učincima, neovisno o tomu jesu li štetni ili ne, te o svim mjerama koje su zbog toga poduzete; ako je moguće, potrebno je istražiti vezu između uzroka i učinka;
- (n) utjecaj na proizvodnost životinja (npr. proizvodnju jaja, mliječnost i reprodukcijske funkcije);
- (o) učinci na kakvoću hrane dobivene od liječenih životinja, posebno ako se radi o veterinarsko-medicinskim proizvodima koji su namijenjeni poboljšanju proizvodnih osobina.

Izostavljanje jedne ili više informacija navedenih u točkama (a) do (p) mora se opravdati.

Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda 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.

2.2. Sažetak i zaključci kliničkih opažanja

Potrebno je napraviti sažeti prikaz svih ispitivanja i njihovih rezultata te u njega unijeti klinička opažanja iz svakog pojedinog ispitivanja, posebno navodeći sljedeće:

- (a) broj kontrola, broj životinja liječenih pojedinačno ili skupno, s podacima raščlanjenim po vrsti, pasmini ili soju/liniji, dobi i spolu;
- (b) broj životinja koje su bile prije vremena isključene iz ispitivanja i razlozi isključenja;
- (c) u slučaju kontrolnih životinja, potrebno je navesti jesu li:
 - bile neliječene,
 - primale placebo,
 - primale drugi odobreni veterinarsko-medicinski proizvod s poznatim učinkom,
 - primale djelatnu tvar koja se istražuje, ali u drugoj formulaciji ili drugim putem primjene;

- (d) učestalost uočenih neželjenih reakcija;
- (e) opažanja vezana uz utjecaj na proizvodnost (npr. proizvodnju jaja, mliječnost, reproduksijske funkcije i kakvoću hrane);
- (f) detaljne podatke o pokusnim životinjama koje bi mogle biti izložene većoj opasnosti zbog njihove dobi, načina uzgoja ili hranidbe, ili svrhe kojoj su namijenjene, ili o životinjama čije fiziološko ili patološko stanje zahtijeva posebnu pozornost;
- (g) statističku analizu rezultata ako je zahtijeva program ispitivanja.

Ispitivač mora, iz podataka dobivenih tijekom ispitivanja, na kraju izvući opće zaključke, dati svoje mišljenje o neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda u predloženim uvjetima uporabe i njegovom terapijskom učinku te navesti sve korisne podatke o indikacijama i kontraindikacijama, doziranju i prosječnom trajanju liječenja i, prema potrebi, o svim uočenim interakcijama s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima ili dodacima u hrani za životinje kao i o svim posebnim mjerama opreza koje se moraju poduzeti tijekom liječenja i kod kliničkih simptoma predoziranja.

Ako se radi o fiksnim kombinacijama, ispitivač mora donijeti zaključke o neškodljivosti i djelotvornosti proizvoda u usporedbi s odvojenom primjenom djelatnih tvari sadržanih u kombinaciji.

3. **Zaključno izvješće stručnjaka**

U zaključnom izvješću stručnjaka daje se kritička analiza cjelokupne dokumentacije o pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima u svjetlu znanstvenih spoznaja dostupnih u vrijeme podnošenja zahtjeva zajedno s detaljnim sažetkom dostavljenih rezultata ispitivanja i pokusa te točnim bibliografskim podacima.

GLAVA II.

Zahtjevi za imunološke veterinarsko-medicinske proizvode

Ne dovodeći u pitanje posebne zahtjeve koje zakonodavstvo Zajednice predviđa u vezi sa suzbijanjem i iskorjenjivanjem bolesti životinja, na imunološke veterinarsko-medicinske proizvode primjenjuju se sljedeći zahtjevi.

DIO 5.

Sažetak dokumentacije

A. ADMINISTRATIVNI PODACI

Imunološki veterinarsko-medicinski proizvod koji je predmet zahtjeva mora se identificirati tako da se navede njegov naziv i naziv djelatnih tvari, jačina i farmaceutski oblik, način i put primjene te opis konačnog unutarnjeg i vanjskog pakovanja u kojemu će se veterinarsko-medicinski proizvod prodavati.

Potrebno je navesti ime i adresu podnositelja zahtjeva te ime i adresu proizvođača i mjesta na kojima se odvijaju različite faze proizvodnje (uključujući proizvođača gotovog proizvoda i proizvođača(e) djelatne(ih) tvari), i, prema potrebi, ime i adresu uvoznika.

Podnositelj zahtjeva mora navesti broj i naslove svezaka dokumentacije koju prilaže zahtjevu te, ako dostavlja i uzorke, mora navesti njihovu vrstu.

Uz administrativne podatke prilaže se i preslike dokumenta koji dokazuje da proizvođač ima odobrenje za proizvodnju imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda kako je utvrđeno u članku 44. ove Direktive (s kratkim opisom mjesta proizvodnje). Uz to, mora se dostaviti popis organizama kojima se rukuje na mjestu proizvodnje.

Podnositelj zahtjeva dostavlja i popis država u kojima je veterinarsko-medicinski proizvod odobren za promet, preslike svih sažetaka opisa svojstava proizvoda u skladu s člankom 14. koji su odobrile države članice te popis država u kojima je podnesen zahtjev.

B. SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA

Podnositelj zahtjeva mora dostaviti sažetak opisa svojstava proizvoda u skladu s člankom 14. ove Direktive.

Uz to, podnositelj zahtjeva mora dostaviti jedan ili više uzoraka ili oglednih primjeraka vanjskog i unutarnjeg pakovanja u kojemu će se imunološki veterinarsko-medicinski proizvod prodavati te upute o veterinarsko-medicinskom proizvodu, ako se zahtijevaju.

C. IZVJEŠĆA STRUČNJAKA

U skladu s člankom 15. stavcima 2. i 3., moraju se dostaviti izvješća stručnjaka o svim dijelovima dokumentacije.

Svako izvješće stručnjaka mora sadržavati kritičku ocjenu različitih ispitivanja i/ili pokusa koji su provedeni u skladu s ovom Direktivom i u njemu moraju biti izneseni svi podaci bitni za tu ocjenu. Stručnjak mora dati svoje mišljenje o tome jesu li dostavljena dovoljna jamstva u odnosu na kakvoću, neškodljivost i djelotvornost tog proizvoda. Sažetak koji sadržava nabrojanje činjenica nije dovoljan.

Izvješće stručnjaka mora sadržavati dodatak sa sažetkom svih bitnih informacija koji, ako je moguće, moraju biti tablično ili grafički prikazani. Izvješće stručnjaka i sažeci moraju sadržavati točna upućivanja na podatke sadržane u glavnoj dokumentaciji.

Svako izvješće stručnjaka mora pripremiti primjereno kvalificirana osoba s iskustvom. Stručnjak mora potpisati i datirati izvješće, a izvješću se mora priložiti kratka informacija o obrazovanju, izobrazbi i radnom iskustvu stručnjaka. Mora se navesti u kakvom su poslovnom odnosu stručnjak i podnositelj zahtjeva.

DIO 6.

Analitička (fizikalno-kemijska, biološka ili mikrobiološka) ispitivanja imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda

Svi analitički postupci moraju odgovarati suvremenom znanstvenom napretku i moraju biti validirani; potrebno je priložiti rezultate studija validacije.

Sve analitičke postupke potrebno je opisati s dovoljno detalja, kako bi se mogli ponoviti u kontrolnim ispitivanjima koja se provode na zahtjev nadležnog tijela; sve posebne aparate i opremu koja bi se mogla upotrebljavati potrebno je dovoljno detaljno opisati i po mogućnosti shematski prikazati. Prema potrebi, formule laboratorijskih reagensa potrebno je upotpuniti postupkom izrade. Ako se radi o analitičkim postupcima koji su uključeni u Europsku farmakopeju ili farmakopeju države članice, umjesto opisa može se navesti točno upućivanje na tu farmakopeju.

A. POJEDINOSTI O KVALITATIVNOM I KVANTITATIVNOM SASTAVU VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Pojedinosti i dokumenti koji se moraju priložiti zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkom (c), dostavljaju se u skladu sa sljedećim zahtjevima.

1. Pojediniosti o kvalitativnom sastavu

Pojam „pojediniosti o kvalitativnom sastavu” svih sastojaka imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda podrazumijeva navođenje ili opis:

- djelatne/djelatnih tvari,
- sastojaka adjuvansa,
- sastojaka/sastojaka pomoćnih tvari, neovisno od njihove vrste ili uporabljene količine, uključujući konzervanse, stabilizatore, emulgatore, bojila, pojačivače okusa, arome, markere itd.,
- sastojaka farmaceutskog oblika koji se daje životinjama.

Ove podatke potrebno je dopuniti svim bitnim podacima o spremniku i, prema potrebi, o načinu zatvaranja spremnika, zajedno s podacima o medicinskom pomagalu/priboru pomoću kojega se imunološki veterinarsko-medicinski proizvod primjenjuje ili daje i koji se isporučuje zajedno s veterinarsko-medicinskim proizvodom.

2. Neovisno od primjene ostalih odredaba članka 12. stavka 3. točke (c) ove Direktive, „uobičajena terminologija” koja se upotrebljava pri opisu sastojaka imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda podrazumijeva:

- kod tvari koje se nalaze u Europskoj farmakopeji ili, ako to nije slučaj, u nacionalnoj farmakopeji jedne države članice, glavni naslov te monografije, koja je obvezna za sve takve tvari, s pozivom na tu farmakopeju,

- kod ostalih tvari, međunarodno nezaštićeno ime koji je preporučila Svjetska zdravstvena organizacija koje može biti vezano s drugim nezaštićenim imenom ili, ako njih nema, točnu znanstvenu oznaku; tvari za koje ne postoji međunarodno nezaštićeno ime niti točna znanstvena oznaka moraju se opisati navodeći kako i od čega su pripremljene te dajući, prema potrebi, i sve druge bitne podatke,
- kod bojila, oznaku ‚E‘ koja im je određena Direktivom Vijeća 78/25/EEZ.

3. Pojediniosti o kvantitativnom sastavu

Kako bi se dale „pojediniosti o kvantitativnom sastavu” djelatnih tvari u imunološkom veterinarsko-medicinskom proizvodu, potrebno je, kad god je to moguće, navesti broj organizama, udio specifičnih bjelančevina, masu, broj međunarodnih jedinica (IU) ili broj jedinica biološke aktivnosti bilo u jedinici doze ili volumena, a kod adjuvansa i sastojaka pomoćnih tvari, masu ili volumen svakog od njih, uzimajući u obzir podatke iz odjeljka B.

Ako je definirana međunarodna jedinica biološke aktivnosti, ona se mora upotrebljavati.

Jedinice biološke aktivnosti za koje ne postoje objavljeni podaci izražavaju se tako da daju nedvosmisleni informaciju o aktivnosti sastojaka, npr. navodeći imunološki učinak na kojemu se temelji metoda određivanja doze.

4. Razvoj farmaceutskog proizvoda

Potrebno je obrazložiti izbor sastava, sastojaka i spremnika, a obrazloženje je potrebno potkrijepiti znanstvenim podacima o farmaceutskom razvoju. Potrebno je navesti i opravdati predoziranje. Potrebno je dokazati učinkovitost sustava konzerviranja.

B. OPIS POSTUPKA PROIZVODNJE GOTOVOG PROIZVODA

Opis postupka proizvodnje, koji se prilaže zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkom (d), potrebno je napisati tako da pruži odgovarajuću sliku o vrsti primijenjenih postupaka.

U tu svrhu on mora sadržavati najmanje sljedeće:

- različite faze proizvodnje (uključujući postupak purifikacije) kako bi se mogla ocijeniti ponovljivost (reproducibilnost) postupka proizvodnje te opasnost od neželjenih učinaka na gotove proizvode, kao što je mikrobiološka kontaminacija,
- ako se radi o neprekinutoj proizvodnji, detaljni podaci o mjerama opreza poduzetim radi osiguranja homogenosti veterinarsko-medicinskog proizvoda i ujednačenosti među serijama gotovog proizvoda,
- navod o tvarima koje se ne mogu ponovo dokazati tijekom proizvodnje,
- podatke o miješanju, s pojedinostima o kvantitativnom sastavu svih upotrijebljenih tvari,
- navod o fazi proizvodnje u kojoj se obavlja uzorkovanje za kontrolna ispitivanja tijekom proizvodnje.

C. PROIZVODNJA I KONTROLA ISHODIŠNIH MATERIJALA

U smislu ovog stavka, ‚ishodišni materijali’ su svi sastojci koji se upotrebljavaju za proizvodnju imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda. Podloge za proizvodnju djelatne tvari smatraju se jednim od ishodišnih materijala.

U slučaju:

- djelatne tvari koja nije opisana u *Europskoj farmakopeji* ili u farmakopeji države članice,

ili

- djelatne tvari koja je opisana u *Europskoj farmakopeji* ili u farmakopeji države članice ako se priprema prema metodi koja bi mogla dovesti do zaostalih onečišćenja koja nisu navedena u monografiji farmakopeje, i čija se kakvoća ne može na odgovarajući način kontrolirati tom monografijom,

koju proizvodi osoba različita od podnositelja zahtjeva, podnositelj zahtjeva može dogovoriti da proizvođač djelatne tvari dostavi izravno nadležnim tijelima detaljan opis proizvodne metode te podatke o kontroli kakvoće tijekom proizvodnje i validaciji postupaka. U tom slučaju, proizvođač ipak mora dostaviti podnositelju zahtjeva sve podatke koji bi mu mogli biti potrebni za preuzimanje odgovornosti za veterinarsko-medicinski proizvod. Proizvođač mora podnositelju zahtjeva u pisanom obliku potvrditi da će osigurati ujednačenost među serijama i da neće mijenjati proizvodni postupak ni specifikacije, a da o tome ne obavijesti podnositelja zahtjeva. Nadležnim tijelima se moraju dostaviti dokumenti i detaljni podaci kao prilog zahtjevu za takvom promjenom.

Detaljni podaci i dokumenti koji se prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkama (i) i (j) i člankom 13. stavkom 1. ove Direktive moraju sadržavati rezultate ispitivanja koje se odnose na kontrolu kakvoće svih korištenih sastojaka, i moraju se dostaviti u skladu sa sljedećim odredbama.

1. Ishodišni materijali navedeni u farmakopejama

Monografije *Europske farmakopeje* primjenjuju se na sve tvari koje su u njoj navedene.

U odnosu na ostale tvari, svaka država članica može zahtijevati da se u slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda koji se proizvode na njezinom državnom području poštuje njezina vlastita nacionalna farmakopeja.

Smatra se da sastojci koji udovoljavaju zahtjevima *Europske farmakopeje* ili zahtjevima farmakopeje jedne od država članica u dostatnoj mjeri ispunjavaju zahtjeve članka 12. stavka 3. točke (i). U tom slučaju, opis analitičkih metoda može se zamijeniti detaljnim upućivanjem na tu farmakopeju.

Ako tvar nije opisana niti u *Europskoj farmakopeji* niti u toj nacionalnoj farmakopeji, može se dopustiti upućivanje na farmakopeje trećih zemalja; u tom se slučaju mora dostaviti monografija i, prema potrebi, njezin prijevod za koji je odgovoran podnositelj zahtjeva.

U svim slučajevima, bojila moraju udovoljavati zahtjevima Direktive Vijeća 78/25/EEZ.

Rutinska ispitivanja koja se provode na svakoj seriji ishodišnih materijala moraju biti onakva kako su navedena u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet. Ako se primjenjuju ispitivanja drugačija od onih koja su navedena u farmakopeji, mora se dostaviti dokaz da ishodišni materijali udovoljavaju zahtjevima kakvoće iz te farmakopeje.

U slučajevima kada su specifikacija ili druge odredbe iz monografije *Europske farmakopeje* ili nacionalne farmakopeje države članice nedostatni da jamče kakvoću tvari, nadležna tijela mogu od podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet zahtijevati primjerenije specifikacije.

Nadležna tijela o tome obavješćuju tijela koja su odgovorna za tu farmakopeju. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet dostavlja tijelima odgovornim za tu farmakopeju detaljne podatke o navodnoj nedostatnosti i dodatne specifikacije koje su primijenjene.

Ako ishodišni materijal nije opisan ni u *Europskoj farmakopeji* ni u farmakopeji države članice, može se prihvatiti sukladnost s monografijom farmakopeje treće zemlje; u tim slučajevima, podnositelj zahtjeva dostavlja primjerak monografije i, prema potrebi, prilaže rezultate validacije postupaka ispitivanja propisanih tom monografiji te, ako je potrebno, njezin prijevod. Za djelatne tvari potrebno je priložiti dokaz o provedivosti monografije u skladu s kontrolom njihove kakvoće.

2. Ishodišni materijali koji nisu navedeni u farmakopeji

2.1. Ishodišni materijali biološkog podrijetla

Opis se dostavlja u obliku monografije.

Kad god je moguće, proizvodnja cjepiva mora se temeljiti na sustavu serija cijepnog soja i na priznatim staničnim bankama. Za proizvodnju imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda koji se sastoje od seruma, potrebno je navesti podrijetlo, opće zdravstveno stanje i imunološki status proizvodnih životinja; potrebno je upotrebljavati definirane 'pulove' izvornih materijala.

Potrebno je opisati i dokumentirati podrijetlo i povijest ishodišnih materijala. 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 sekvenca plazmidnog vektora u stanicama, plazmid upotrijebljen za kotransfekciju, dodani ili izbrisani geni, biološka svojstva konačnog konstrukta i izraženih gena, broj kopija i genetska stabilnost.

Kod cijepnih sjemenskih sojeva, uključujući stanične banke i sirovi serum za proizvodnju antiseruma ispituje se identitet i prisutnost slučajnih agensa.

Potrebno je dostaviti podatke o svim tvarima biološkog podrijetla koje se upotrebljavaju u svim fazama proizvodnog postupka. Ti podaci uključuju:

- detaljne podatke o podrijetlu materijala,
- detaljne podatke o svakom primijenjenom postupku prerade, purifikacije i inaktivacije te podatke o validaciji tih postupaka i kontrolama tijekom proizvodnje,
- detaljne podatke o svim ispitivanjima koja su u svrhu određivanja kontaminacije provedena na svakoj seriji tvari.

Ako se utvrdi ili posumnja na prisutnost slučajnih agensa, taj materijal se odbacuje ili se koristi u vrlo iznimnim okolnostima jedino ako daljnja prerada proizvoda jamči njihovu eliminaciju i/ili inaktivaciju; potrebno je dokazati eliminaciju i/ili inaktivaciju takvih slučajnih agensa.

Ako se koriste stanične banke, potrebno je pokazati da su svojstva stanica ostale nepromijenjene sve do najviše razine pasaža tijekom proizvodnje.

Za živa atenuirana cjeviva potrebno je dostaviti dokaz o stabilnosti svojstava atenuacije cijepnog soja.

Ako se zahtijeva, potrebno je dostaviti uzorke biološkog ishodišnog materijala ili reagensa korištenih u postupcima ispitivanja kako bi nadležno tijelo moglo organizirati izvođenje kontrolnih ispitivanja.

2.2. Ishodišni materijali koje nisu biološkog podrijetla

Opis se dostavlja u obliku monografije po sljedećim poglavljima:

- naziv ishodišnog materijala koji udovoljava zahtjevima iz odjeljka A točke 2. nadopunjuje se svim trgovačkim ili znanstvenim sinonimima,
- opis ishodišnog materijala napisan u obliku kakav *Europska farmakopeja* upotrebljava za opis tvari,
- funkcija ishodišnog materijala,
- metoda identifikacije,
- čistoća se opisuje u odnosu na ukupnu količinu predvidivih onečišćenja, naročito onih koja bi mogla imati štetno djelovanje i, prema potrebi, onih koja bi, s obzirom na kombinaciju tvari na koje se zahtjev odnosi, mogla imati neželjene učinke na stabilnost veterinarsko-medicinskog proizvoda ili poremetiti analitičke rezultate. Potrebno je ukratko opisati ispitivanja koja su provedena u svrhu utvrđivanja čistoće svake serije ishodišnog materijala,
- potrebno je navesti posebne mjere opreza koje mogu biti potrebne tijekom čuvanja ishodišnog materijala i, ako je potrebno, njegov rok valjanosti.

D. POSEBNE MJERE ZA SPREČAVANJE PRIJENOSA TRANSMISIVNIH SPONGIFORMNIH ENCEFALOPATIJA

Podnositelj zahtjeva mora dokazati da je veterinarsko-medicinski proizvod proizveden u skladu sa Smjernicama za smanjenje opasnosti od prijenosa uzročnika transmisivnih spongiformnih encefalopatija preko veterinarsko-medicinskih proizvoda i najnovijim dopunama koje je objavila Europska Komisija u 7. svesku svog izdanja 'Pravila o lijekovima u Europskoj zajednici'.

E. KONTROLNA ISPITIVANJA TIJEKOM PROIZVODNJE

1. Podrobni podaci i dokumenti koji se u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkama (i) i (j) i člankom 13. stavkom 1. ove Direktive prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet moraju sadržavati detaljne podatke o kontrolnim ispitivanjima koja se provode na međuproizvodima u svrhu provjere ujednačenosti proizvodnog postupka i konačnog proizvoda.

2. Za inaktivirana ili detoksicirana cjepiva potrebno je kontrolirati inaktivaciju ili detoksikaciju tijekom svake proizvodne operacije odmah nakon procesa inaktivacije ili detoksikacije.

F. KONTROLNA ISPITIVANJA GOTOVOG PROIZVODA

Podrobni podaci i dokumenti koji se u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkama (i) i (j) i člankom 13. stavkom 1. ove Direktive prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet moraju sadržavati detaljne podatke o kontrolnim ispitivanjima gotovog proizvoda. Ako se, u slučaju da postoje odgovarajuće monografije, primjenjuju postupci ispitivanja ili granične vrijednosti koje su drukčije od onih što su navedene u monografijama Europske farmakopeje ili, ako njih nema, u nacionalnoj farmakopeji države članice, mora se dostaviti dokaz da bi gotovi proizvod, da se ispituje u skladu s tim monografijama, ispunjavao zahtjeve koje ta farmakopeja propisuje za taj farmaceutski oblik. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet mora sadržavati popis ispitivanja obavljenih na reprezentativnim uzorcima iz svake serije gotovog proizvoda. Mora se navesti učestalost ispitivanja koja se ne provode na svakoj seriji. Moraju se navesti dozvoljene granice odstupanja serije.

1. Opća svojstva gotovog proizvoda

Ispitivanja gotovog proizvoda moraju uključivati i određena ispitivanja općih svojstava proizvoda, čak i ako su ona bila provedena tijekom proizvodnje.

Ta se ispitivanja moraju, kad je to primjenljivo, odnositi na kontrolu prosječne mase i najvećih dopuštenih odstupanja, na mehanička, fizikalna i mikrobiološka ispitivanja, organoleptička svojstva, fizikalna svojstva kao što su gustoća, pH, indeks refrakcije itd. Za svako od ovih svojstava, podnositelj zahtjeva mora u svakom pojedinačnom slučaju navesti specifikacije i odgovarajuće granice pouzdanosti.

2. Identifikacija i utvrđivanje djelatne/djelatnih tvari

Kod svih ispitivanja, metode analize gotovog proizvoda moraju biti tako detaljno opisane da se mogu lako ponoviti.

Utvrđivanje biološke aktivnosti djelatne/djelatnih tvari obavlja se ili na reprezentativnom uzorku uzetom iz proizvodne serije ili na određenom broju već odmjerenih jedinica doze koje se analiziraju pojedinačno.

Ako je potrebno, obavlja se i posebno identifikacijsko ispitivanje.

U određenim iznimnim slučajevima u kojima bi za utvrđivanje djelatnih tvari koje su vrlo brojne ili prisutne u vrlo malim količinama bila potrebna složena istraživanja koja je teško provesti za svaku proizvodnu seriju, može se izostaviti utvrđivanje jedne ili više djelatnih tvari u gotovom proizvodu, pod izričitim uvjetom da se ta ispitivanja obave na međuproizvodima što je moguće kasnije u tijeku proizvodnog procesa. Ova se iznimka ne smije proširiti na utvrđivanje svojstava tih tvari. Ovaj pojednostavljeni postupak dopunjuje se metodom kvantitativnog ocjenjivanja koja nadležnom tijelu omogućava provjeru sukladnosti imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda s njegovom specifikacijom nakon stavljanja u promet.

3. Identifikacija i utvrđivanje adjuvansa

Ako su metode ispitivanja na raspolaganju, provjerava se količina i vrsta dodataka i njihovih sastojaka u gotovom proizvodu.

4. Identifikacija i utvrđivanje pomoćnih sastojaka

Ako je potrebno, za pomoćne sastojke potrebno je obaviti barem identifikacijsko ispitivanje.

Predloženi postupak za identifikaciju bojila mora biti takav da se na temelju njega može provjeriti jesu li te tvari dopuštene Direktivom 78/25/EEZ.

Za konzervanse se mora obvezno odrediti gornja i donja granica; gornja granica se mora obvezno odrediti za sve druge pomoćne sastojke koji bi mogli izazvati neželjenu reakciju.

5. Ispitivanje neškodljivosti

Pored rezultata ispitivanja koji se dostavljaju u skladu s dijelom 7. ovog priloga, moraju se dostaviti i podaci o ispitivanju neškodljivosti. Ta ispitivanja moraju po mogućnosti biti ispitivanja o predoziranju koja se provode na najmanje jednoj od najosjetljivijih ciljnih vrsta koristeći preporučeni put primjene koji predstavlja najveću opasnost.

6. Ispitivanje sterilnosti i čistoće

Prema vrsti imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda te metodi i uvjetima proizvodnje, moraju se obaviti odgovarajuća ispitivanja da se dokaže odsutnost kontaminacije slučajnim agensima ili drugim tvarima.

7. Inaktivacija

Gdje je to primjenljivo, obavlja se ispitivanje proizvoda u konačnom spremniku kako bi se provjerila inaktivacija.

8. Rezidualna vlaga

Svaka se serija liofiliziranih proizvoda mora ispitati na rezidualnu vlagu.

9. Ujednačenost među serijama

Kako bi se osiguralo da je djelotvornost proizvoda ponovljiva od serije do serije te dokazala sukladnost sa specifikacijama, na svakoj konačnoj količini ili svakoj seriji gotovog proizvoda moraju se, koristeći metode *in vitro* i *in vivo* i odgovarajuće referentne materijale kad god su na raspolaganju te uz odgovarajuće granice pouzdanosti obaviti ispitivanja jačine; u iznimnim okolnostima, ispitivanje jačine može se obaviti na međuproizvodima što je kasnije moguće u tijeku proizvodnog postupka.

G. ISPITIVANJE STABILNOSTI

Podrobni podaci i dokumenti koji se u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkama (f) i (i) prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet dostavljaju se u skladu sa sljedećim zahtjevima.

Potrebno je dostaviti opis ispitivanja na temelju kojih je određen rok valjanosti koji predlaže podnositelj zahtjeva. Ta ispitivanja moraju obvezno biti studije u stvarnom vremenu; ona se provode na dovoljnom broju serija proizvedenih prema opisanom proizvodnom postupku i na proizvodima smještenim u konačni spremnik/spremnike; ta ispitivanja uključuju ispitivanja biološke i fizikalno-kemijske stabilnosti.

Zaključci moraju sadržavati rezultate analiza koji opravdavaju predloženi rok valjanosti u preporučenim uvjetima čuvanja.

Ako se radi o proizvodima koji se daju pomiješani s hranom za životinje, potrebno je dostaviti i podatke o roku valjanosti proizvoda u različitim fazama miješanja ako se miješanje obavlja prema preporučenim uputama.

Ako je gotovi proizvod potrebno rekonstituirati prije primjene, potrebno je dostaviti podatke o roku valjanosti proizvoda rekonstituiranog kako je preporučeno. Potrebno je dostaviti podatke koji opravdavaju predloženi rok valjanosti rekonstituiranog proizvoda.

DIO 7.

Ispitivanje neškodljivosti

A. UVOD

1. Ispitivanje neškodljivosti mora ukazati na moguće opasnosti koje mogu nastati zbog imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda pod predloženim uvjetima uporabe na životinjama; opasnosti se moraju ocijeniti u odnosu na moguće koristi veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Ako se imunološki veterinarsko-medicinski proizvod sastoji od živih organizama, posebno onih koje bi cijepljena životinja mogla širiti, mora se ocijeniti moguća opasnost za necijepljene životinje koje pripadaju istoj vrsti ili bilo kojoj drugoj vrsti koja bi mogla biti izložena.

2. Podrobni podaci i dokumentacija koji se u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkom (j) i člankom 13. stavkom 1. prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet dostavljaju se u skladu sa zahtjevima iz dijela B.
3. Države članice osiguravaju provođenje laboratorijska ispitivanja u skladu s načelima dobre laboratorijske prakse koji su utvrđeni u Direktivama Vijeća 87/18/EEZ i 88/320/EEZ.

B. OPĆI ZAHTEJEVI

1. Ispitivanje neškodljivosti obavlja se na ciljnim vrstama.
2. Korištena doza mora odgovarati količini proizvoda koja se preporučuje za uporabu, a koja ima najveći titar ili jačinu za koju se podnosi zahtjev.
3. Uzorak za ispitivanje neškodljivosti uzima se iz serije ili serija proizvedenih u skladu s proizvodnim procesom koji je opisan u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet.

C. LABORATORIJSKA ISPITIVANJA**1. Neškodljivost primjene jedne doze**

Imunološki veterinarsko-medicinski proizvod potrebno je dati u preporučenoj dozi, koristeći svaki preporučeni put primjene, životinjama svake vrste i kategorije kojoj je namijenjen, uključujući najmlađu dob životinja za koju je veterinarsko-medicinski proizvod namijenjen. Životinje je potrebno pratiti i pregledavati s ciljem otkrivanja znakova sustavnih ili lokalnih reakcija. Prema potrebi, ova ispitivanja uključuju detaljna postmortalna makroskopska i mikroskopska ispitivanja mjesta ubrizgavanja. Potrebno je zabilježiti sva ostala objektivna mjerila kao što su rektalna temperatura i mjerenja proizvodnosti.

Životinje je potrebno pratiti i pregledavati sve do trenutka kada se reakcije više ne očekuju, ali u svim slučajevima, razdoblje promatranja i pregledavanja mora trajati najmanje 14 dana nakon primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda.

2. Neškodljivost primjene prekomjerne doze

Životinjama koje se ubrajaju u najosjetljiviju kategoriju ciljnih vrsta potrebno je dati prekomjernu dozu imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda, koristeći svaki preporučeni put primjene. Životinje je potrebno pratiti i pregledavati s ciljem otkrivanja znakova sustavnih ili lokalnih reakcija. Potrebno je zabilježiti sva ostala objektivna mjerenja kao što su rektalna temperatura i mjerenja proizvodnosti.

3. Neškodljivost ponovljene primjene jedne doze

Može se zahtijevati ponovljena primjena jedne doze kako bi se otkrili svi neželjeni učinci koje bi takva primjena mogla izazvati. Ova se ispitivanja moraju obaviti na najosjetljivijim kategorijama ciljnih vrsta, pri čemu se koristi preporučeni put primjene.

Životinje je potrebno pratiti i pregledavati najmanje 14 dana nakon zadnje primjene kako bi se otkrili znakovi sustavnih ili lokalnih reakcija. Potrebno je zabilježiti sva ostala objektivna mjerenja kao što su rektalna temperatura i mjerenja proizvodnosti.

4. Ispitivanje reproduksijske funkcije

Reproduksijsku funkciju potrebno je ispitati kad god postoje podaci koji sugeriraju da bi ishodišni materijal od koje potječe proizvod mogao biti rizični faktor. Reprodukcijska funkcija mužjaka te negravidnih i gravidnih ženki ispituje se primjenom preporučene doze i koristeći svaki preporučeni put primjene. Uz to, potrebno je istražiti štetne učinke na potomstvo kao i teratogenost te mogućnost pobačaja.

Ova ispitivanja mogu biti dio ispitivanja o neškodljivosti koje je opisano u stavku 1.

5. Pregled imunoloških funkcija

Ako bi imunološki veterinarsko-medicinski proizvod mogao štetno djelovati na imunološki odgovor cijepljene životinje ili na njezino potomstvo, moraju se obaviti odgovarajuća ispitivanja imunoloških funkcija.

6. Posebni zahtjevi za živa cjepiva**6.1. Prenošnje cijepnog soja**

Potrebno je istražiti prenošenje cijepnog soja s cijepljenih na necijepljene ciljne životinje, koristeći u tu svrhu preporučeni put primjene koji bi najvjerojatnije mogao dovesti do širenja. Uz to, može biti potrebno istražiti prenošenje na vrste koje ne pripadaju ciljnoj skupini, a koje bi mogle biti izuzetno osjetljive na živo cjepivo.

6.2. Širenje u tijelu cijepljenih životinja

Izmet, mokraću, mlijeko, jaja, izlučevine iz usta i nosa te druge izlučevine je potrebno ispitati na prisutnost cijepnog soja. Uz to, mogu se zahtijevati studije o širenju cijepnog soja u tijelu, u kojima se posebna pozornost mora obratiti na predilekcijska mjesta za repliciranje. Ova ispitivanja moraju se provesti ako se radi o živim cjepivima protiv dobro poznatih zoonoza, koje su namijenjene životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane.

6.3. Povratak virulencije atenuiranih cjepiva

Povratak virulencije potrebno je ispitati s najmanje atenuiranim materijalom iz onog stupnja pasaže koji je između sjemenskog soja i gotovog proizvoda. Prva vakcinacija obavlja se onim putem primjene kod kojega postoji najveća vjerojatnost povratka virulencije. Potrebno je izvesti najmanje pet serijskih pasaža na životinjama ciljne vrste. Ako to nije tehnički moguće zbog nesposobnosti cijepnog soja da se na odgovarajući način replicira, na ciljnoj vrsti životinja potrebno je izvesti onoliko pasaža koliko je moguće. Ako je potrebno, između dvije pasaže in vivo cijepni soj se može umnažati in vitro. Pasaže se provode onim putem primjene kod kojega postoji najveća vjerojatnost povratka virulencije.

6.4. Biološka svojstva cijepnog soja

Može biti potrebno obaviti druga ispitivanja kako bi se što je moguće točnije odredila bitna biološka svojstva cijepnog soja (npr. neurotropizam).

6.5. Rekombinacija ili genomska preraspodjela sojeva

Potrebno je obrazložiti vjerojatnost rekombinacije ili genomske preraspodjele s terenskim ili drugim sojevima.

7. Ispitivanje na rezidue

Za imunološke veterinarsko-medicinske proizvode obično nije potrebno obaviti ispitivanje na rezidue. Međutim, ako se za proizvodnju imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda upotrebljavaju adjuvansi i/ili konzervansi, potrebno je razmotriti vjerojatnost zadržavanja određenih rezidua u hrani. Učinci tih rezidua moraju se, prema potrebi, istražiti. Osim toga, ako se radi o živim cjepivima protiv zoonoza, moguće je, uz ispitivanja opisana u stavku 6.2., zahtijevati i utvrđivanje rezidua na mjestu ubrizgavanja.

Potrebno je predložiti karenciju, a njenu primjernost potrebno je obrazložiti u odnosu na sva obavljena ispitivanja rezidua.

8. Interakcije

Potrebno je navesti sve poznate interakcije s drugim proizvodima.

D. TERENSKA ISPITIVANJA

Osim u opravdanim slučajevima, rezultate laboratorijskih ispitivanja potrebno je nadopuniti potkrepljujućim podacima dobivenim terenskim ispitivanjima.

E. EKOTOKSIČNOST

Svrha ispitivanja ekotoksičnosti imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda je procijeniti moguće štetne učinke na okoliš do kojih može doći zbog uporabe proizvoda te utvrditi sve mjere opreza potrebne za smanjenje takvih opasnosti.

Procjena ekotoksičnosti obvezna je kod svih zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet, osim kod zahtjeva koji se podnose u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkom (j) i člankom 13. stavkom 1.

Procjena se obično obavlja u dvije faze.

Prva se faza procjene mora uvijek obaviti; ispitivač procjenjuje mogući opseg izloženosti okoliša proizvodu, njegovim djelatnim tvarima ili bitnim metabolitima, pri tome uzimajući u obzir:

— ciljne vrste i predloženi način uporabe (primjerice, masovno ili pojedinačno liječenje životinja),

- način primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda, naročito opseg mogućeg izravnog ulaska proizvoda u ekološki sustav,
- mogućnost da proizvod, njegove djelatne tvari ili bitni metaboliti dopiju u okoliš preko životinjskih izlučevina; njihova postojanost u tim izlučevinama;
- zbrinjavanje neupotrijebljenih ili otpadnih proizvoda.

Ako zaključci iz prve faze ukazuju na moguću izloženost okoliša proizvodu, podnositelj zahtjeva izvodi drugu fazu te ocjenjuje moguću ekotoksičnost proizvoda. U tu svrhu, uzima u obzir opseg i trajanje izloženosti okoliša proizvodu kao i podatke o fizikalnim/kemijskim, farmakološkim i/ili toksikološkim svojstvima spoja dobivenog tijekom provođenja drugih ispitivanja i pokusa propisanih ovom Direktivom. Prema potrebi, obavljaju se dodatna ispitivanja o utjecaju proizvoda (tlo, zrak, vodeni sustavi, organizmi koji ne pripadaju ciljnoj skupini).

Ta se dodatna ispitivanja provode u skladu s protokolima koji su utvrđeni u Prilogu V. Direktivi Vijeća 67/548/EEZ ili, ako neka završna točka nije na odgovarajući način obuhvaćena tim protokolima, u skladu s drugim međunarodno priznatim protokolima o imunološkim veterinarsko-medicinskim proizvodima i/ili djelatnim tvarima i/ili izlučenim metabolitima, prema potrebi. Broj i vrsta ispitivanja te mjerila za ocjenu rezultata ovise o stupnju znanstvenih saznanja u vrijeme podnošenja zahtjeva.

DIO 8

Ispitivanje djelotvornosti

A. UVOD

1. Svrha ispitivanja opisanih u ovom dijelu je dokazati ili potvrditi djelotvornost imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda. Sve tvrdnje koje podnositelj zahtjeva iznese u vezi svojstava, učinaka i uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda moraju se potkrijepiti rezultatima posebnih ispitivanja navedenih u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet.
2. Podrobni podaci i dokumenti koji se u skladu s člankom 12. stavkom 3. točkom (j) i člankom 13. stavkom 1. ove Direktive prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet dostavljaju se u skladu sa sljedećim zahtjevima.
3. Sva se veterinarska klinička ispitivanja moraju provoditi u skladu s pomno razmotrenim detaljnim protokolom koji se mora zapisati prije početka ispitivanja. Dobrobit pokusnih životinja podliježe veterinarskom nadzoru i o njoj se mora voditi računa kako pri razradi svakog protokola tako i tijekom izvođenja ispitivanja.

Moraju postojati pisani, unaprijed utvrđeni sustavni postupci za organizaciju i izvođenje ispitivanja, sakupljanje podataka, dokumentiranje i provjeru kliničkih ispitivanja.

4. Prije početka svakog ispitivanja mora se pribaviti i dokumentirati pristanak vlasnika životinja koje se koriste za ispitivanje, a koji on daje na temelju prethodno dobivenih obavijesti. Vlasnik životinja mora biti pisanim putem obaviješten naročito o posljedicama koje sudjelovanje u ispitivanju ima na kasnije uklanjanje liječenih životinja ili za dobivanje hrane od liječenih životinja. Primjerak te obavijesti, koji je supotpisao i datirao vlasnik životinja, potrebno je priložiti dokumentaciji o ispitivanju.
5. Ako se ne radi o slijepom ispitivanju, odredbe članaka 58., 59. i 60. analogno se primjenjuju na označavanje formulacija namijenjenih uporabi u veterinarskim kliničkim ispitivanjima. U svim slučajevima, na oznaci moraju na jasno vidljivom mjestu na neizbrisiv način biti navedene riječi 'samo za veterinarska klinička ispitivanja'.

B. OPĆI ZAHTEVI

1. Izbor cijepnog soja mora se opravdati na temelju epizootioloških informacija.
2. Ispitivanja djelotvornosti koja se provode u laboratoriju moraju biti kontrolirana ispitivanja s neliječenim kontrolnim životinjama.

Općenito, ta se ispitivanja moraju popratiti terenskim ispitivanjima s neliječenim kontrolnim životinjama.

Sva ispitivanja potrebno je detaljno opisati kako bi se mogli ponoviti u kontrolnim ispitivanjima koja se provode na zahtjev nadležnog tijela. Ispitivač mora dokazati valjanost svih primijenjenih tehnika. Svi se rezultati moraju prikazati što je moguće točnije.

Potrebno je prijaviti sve dobivene rezultate, neovisno od toga jesu li povoljni ili nepovoljni.

3. Djelotvornost imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda mora se dokazati za svaku kategoriju svake vrste za koju se preporučuje cijepljenje, i to za svaki preporučeni put primjene i korištenjem predloženog načina primjene. Na odgovarajući se način mora ocijeniti utjecaj koji pasivno stečena i majčinska antitijela imaju na djelotvornost cjepiva. Sve tvrdnje u vezi s početkom i trajanjem zaštite moraju se potkrijepiti podacima iz ispitivanja.
4. Potrebno je dokazati djelotvornost svakog sastojka polivalentnog i kombiniranog imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda. Ako se preporučuje primjena proizvoda u kombinaciji ili istovremeno s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodom, mora se dokazati njihova kompatibilnost.
5. Kad god je proizvod dio programa cijepljenja koji preporučuje podnositelj zahtjeva, potrebno je dokazati njegov potičući ili pojačavajući učinak ili njegov doprinos djelotvornosti programa kao cjeline.
6. Korištena doza mora odgovarati količini proizvoda koja se preporučuje za uporabu, a koja ima najmanji titar ili jačinu za koju se podnosi zahtjev.
7. Uzorci za ispitivanje djelotvornosti uzimaju se iz serije ili serija proizvedenih u skladu s proizvodnim procesom koji je opisan u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet.
8. Za dijagnostičke imunološke veterinarsko-medicinske proizvode koji se daju životinjama podnositelj zahtjeva mora navesti kako je potrebno tumačiti reakcije na veterinarsko-medicinski proizvod.

C. LABORATORIJSKA ISPITIVANJA

1. U načelu, djelotvornost je potrebno dokazati u dobro kontroliranim laboratorijskim uvjetima izazivačkom infekcijom nakon davanja imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda ciljnoj životinji u preporučenim uvjetima uporabe. Uvjeti pod kojima se provodi izazivačka infekcija moraju što je moguće više biti slični prirodnim uvjetima infekcije, primjerice u pogledu količine izazivačkog organizama i puta primjene.
2. Po mogućnosti potrebno je navesti i dokumentirati imunološki mehanizam (stanični/humoralni, lokalni/sustavni razred imunoglobulina) koji se pokreće nakon primjene imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda na ciljnim životinjama koristeći preporučeni put primjene.

D. TERENSKA ISPITIVANJA

1. Osim u opravdanim slučajevima, rezultate laboratorijskih ispitivanja potrebno je nadopuniti podacima dobivenim terenskim ispitivanjima.
2. Ako se laboratorijskim ispitivanjima ne može dokazati djelotvornost, može se prihvatiti izvođenje samo terenskih ispitivanja.

DIO 9.

Podrobni podaci i dokumenti koji se odnose na ispitivanje neškodljivosti i djelotvornosti imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda

A. UVOD

Kao i kod svih znanstvenih radova, i dokumentacija o ispitivanju neškodljivosti i djelotvornosti mora sadržavati uvod u kojemu se utvrđuje predmet i navode ispitivanja koja su provedena u skladu s dijelovima 7. i 8. te sažetak i upućivanje na objavljenu literaturu. Izostavljanje bilo kojega ispitivanja ili pokusa koji je predviđen u dijelu 7. i 8. mora se navesti i obrazložiti.

B. LABORATORIJSKA ISPITIVANJA

Za sva se ispitivanja mora dostaviti sljedeće:

1. sažetak;
2. ime tijela koje je obavilo ispitivanje;

3. detaljan protokol ispitivanja koji sadržava opis korištenih metoda, aparata i materijala, pojedinosti kao što su vrsta, pasmina ili soj/linija životinja, kategorije životinja, njihovo podrijetlo, identifikacija i broj, uvjeti njihovog smještaja i hranjenja (navodeći između ostalog jesu li bile bez specifičnih patogena i/ili specifičnih antitijela, vrstu i količinu dodataka u hrani za životinje), doza, put primjene, program i datumi primjene, opis korištenih statističkih metoda;
4. u slučaju kontrolnih životinja, potrebno je navesti jesu li primile placebo ili nisu bile liječene;
5. sva opća i pojedinačna opažanja i dobiveni rezultati (s prosjecima i standardnim devijacijama), neovisno od toga jesu li povoljni ili nepovoljni. Podatke je potrebno dovoljno detaljno opisati kako bi se rezultati mogli kritički ocijeniti neovisno o tumačenju autora. Neobrađene podatke potrebno je prikazati tablično. U svrhu pojašnjenja i ilustracije, rezultati se mogu popratiti kopijama zapisa, mikrofotografijama itd.;
6. vrsta, učestalost i trajanje uočenih popratnih pojava;
7. broj životinja koje su bile prije vremena isključene iz ispitivanja i razlozi isključenja;
8. statistička analiza rezultata ako je zahtijeva program ispitivanja te varijanca unutar podataka;
9. pojava i tijek svih bolesti do kojih je došlo tijekom ispitivanja;
10. sve pojedinosti o veterinarsko-medicinskim proizvodima (drugacijim od onog koji je predmet ispitivanja) čija je primjena bila potrebna tijekom ispitivanja;
11. objektivnu raspravu o dobivenim rezultatima iz koje slijede zaključci o neškodljivosti i djelotvornosti veterinarsko-medicinskog proizvoda.

C. TERENSKA ISPITIVANJA

Podaci o terenskim ispitivanjima moraju biti dovoljno detaljni da omogućе donošenje objektivne ocjene. Oni moraju uključivati sljedeće:

1. sažetak;
2. ime, adresu, dužnost koju obnaša i kvalifikacije odgovornog ispitivača;
3. mjesto i datum liječenja; ime i adresu vlasnika životinje/životinja;
4. detaljne podatke o protokolu ispitivanja koji sadržava opis korištenih metoda, aparata i materijala te podatke kao što su put primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda, program primjene, doza, kategorija životinja, trajanje praćenja, serološki odgovor i druga ispitivanja koja su provedena na životinjama nakon primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda;
5. u slučaju kontrolnih životinja, potrebno je navesti jesu li primile placebo ili nisu bile liječene;
6. identifikaciju liječenih i kontrolnih životinja (skupno ili pojedinačno, prema potrebi), navodeći vrstu, pasminu ili soj/liniju, težinu, spol, fiziološko stanje;
7. kratki opis metode uzgoja i hranidbe, navodeći vrstu i količinu svih dodataka sadržanih u hrani za životinje;
8. sve detaljne podatke o opažanjima, proizvodnosti životinja i rezultatima (sa srednjom vrijednosti i standardnom devijacijom); potrebno je navesti pojedinačne podatke ako su ispitivanja i mjerenja obavljena na pojedinačnim životinjama;
9. sva opažanja i rezultate do kojih se došlo tijekom ispitivanja, neovisno od toga jesu li povoljni ili nepovoljni, s detaljnim izvješćem o opažanjima i rezultatima objektivnih ispitivanja djelovanja koji su potrebni za ocjenu veterinarsko-medicinskog proizvoda; moraju se opisati korištene tehnike te objasniti značenje svih odstupanja u rezultatima;
10. utjecaj na proizvodnost životinja (npr. proizvodnju jaja, mliječnost i reproduksijske funkcije);
11. broj životinja koje su bile prije vremena isključene iz ispitivanja i razlozi isključenja;
12. vrsta, učestalost i trajanje uočenih nuspojava;
13. pojava i tijek svih bolesti do kojih je došlo tijekom ispitivanja;

14. sve podatke o veterinarsko-medicinskim proizvodima (drugačijim od onog koji je predmet ispitivanja) koji su bili primjenjivani bilo prije ili istovremeno kad i ispitivani proizvod ili tijekom razdoblja promatranja, detaljne podatke o svim uočenim interakcijama;
15. objektivnu raspravu o dobivenim rezultatima iz koje slijede zaključci o neškodljivosti i djelotvornosti veterinarsko-medicinskog proizvoda.

D. OPĆI ZAKLJUČCI

Potrebno je navesti opće zaključke o svim rezultatima ispitivanja i pokusa provedenim u skladu s dijelovima 7. i 8. Oni moraju sadržavati objektivnu raspravu o svim dobivenim rezultatima iz koje slijedi zaključak o neškodljivosti i djelotvornosti imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda.

E. BIBLIOGRAFSKE REFERENCE

Potrebno je detaljno navesti sve bibliografske reference spomenute u sažetku iz odjeljka A.

PRILOG II.

DIO A

**Direktive stavljene izvan snage i njihove kasnije izmjene
(prema članku 96.)**

- Direktiva Vijeća 81/851/EEZ (SL L 317, 6.11.1981., str. 1.)
 Direktiva Vijeća 90/676/EEZ (SL L 373, 31.12.1990., str. 15.)
 Direktiva Vijeća 90/677/EEZ (SL L 373, 31.12.1990., str. 26.)
 Direktiva Vijeća 92/74/EEZ (SL L 297, 13.10.1992., str. 12.)
 Direktiva Vijeća 93/40/EEZ (SL L 214, 24.8.1993., str. 31.)
 Direktiva Komisije 2000/37/EZ (SL L 139, 10.6.2000., str. 25.)
- Direktiva Vijeća 81/852/EEZ (SL L 317, 6.11.1981., str. 16.)
 Direktiva Vijeća 87/20/EEZ (SL L 15, 17.1.1987., str. 34.)
 Direktiva Vijeća 92/18/EEZ (SL L 97, 10.4.1992., str. 1.)
 Direktiva Vijeća 93/40/EEZ
 Direktiva Komisije 1999/104/EZ (SL L 3, 6.1.2000., str. 18.)

DIO B

**Rokovi za prenošenje u nacionalno pravo
(prema članku 96.)**

| Datum | Rok za prenošenje |
|-----------------------|---------------------------------|
| Direktiva 81/851/EEZ | 9. listopada 1983. |
| Direktiva 81/852/EEZ | 9. listopada 1983. |
| Direktiva 87/20/EEZ | 1. srpnja 1987. |
| Direktiva 90/676/EEZ | 1. siječnja 1992. |
| Direktiva 90/677/EEZ | 20. ožujka 1993. |
| Direktiva 92/18/EEZ | 1. travnja 1993. |
| Direktiva 92/74/EEZ | 31. prosinca 1993. |
| Direktiva 93/40/EEZ | 1. siječnja 1995. |
| | 1. siječnja 1998. (Članak 1.7.) |
| Direktiva 1999/104/EZ | 1. siječnja 2000. |
| Direktiva 2000/37/EZ | 5. prosinca 2001. |

PRILOG III.

KORELACIJSKA TABLICA

| Ova Direktiva | Direktiva 65/65/EEZ | Direktiva 81/851/EEZ | Direktiva 81/852/EEZ | Direktiva 90/677/EEZ | Direktiva 92/74/EEZ |
|---------------------------------|---|-------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| Članak 1. točke 1. i 2. | Članak 1. točke 1. i 2. | Članak 1. stavak 1. | | | |
| Članak 1. točka 3. | | Članak 1. stavak 2. alineja 2. | | | |
| Članak 1. točka 4. | Članak 1. točka 3. | Članak 1. stavak 1. | | | |
| Članak 1. točke 5. i 6. | | Članak 1. stavak 2. alineja 3. i 4. | | | |
| Članak 1. točka 7. | | | | Članak 1. stavak 2. | |
| Članak 1. točka 8. | | | | | Članak 1. |
| Članak 1. točka 9. | | Članak 5. podstavak 3., točka 8. | | | |
| Članak 1. točke od 10. do 16. | | Članak 42b. podstavak 1. | | | |
| Članak 1. točka 17. | | Članak 50a. stavak 1. podstavak 2. | | | |
| Članak 1. točka 18. | | Članak 16. stavak 1. | | | |
| Članak 1. točka 19. | | Članak 18. stavak 1., bilješka | | | |
| Članak 2. | | Članak 2. stavak 1. | | | |
| Članak 3. točka 1. podstavak 1. | | Članak 2. stavak 2. alineja 1. | | | |
| Članak 3. točka 1. podstavak 2. | | Članak 2. stavak 3. | | | |
| Članak 3. točka 2. | | | | Članak 1. stavak 3. | |
| Članak 3. točke 3. i 4. | Članak 1. točke 4. i 5. i članak 2. stavak 3. | Članak 1. stavak 1. | | | |
| Članak 3. točka 5. | | Članak 2. stavak 2. alineja 3. | | | |
| Članak 3. točka 6. | | Članak 1. točka 4. | | | |
| Članak 4. stavak 1. | | | | Članak 1. stavak 4. | |
| Članak 4. stavak 2. | | Članak 3. | | | |
| Članak 5. | | Članak 4. stavak 1. podstavak 1. | | | |

| Ova Direktiva | Direktiva 65/65/EEZ | Direktiva 81/851/EEZ | Direktiva 81/852/EEZ | Direktiva 90/677/EEZ | Direktiva 92/74/EEZ |
|---|---------------------|--|------------------------|----------------------|----------------------------------|
| Članak 6. | | Članak 4. stavak 2. podstavak 1. | | | |
| Članak 7. | | Članak 4. stavak 1. podstavak 2. | | | |
| Članak 8. | | Članak 4. stavak 1. podstavak 3. | | | |
| Članak 9. | | Članak 4. stavak 3. podstavak 1. | | | |
| Članak 10. stavci 1. i 2. podstavak 1. i 2. | | Članak 4. stavak 4. podstavak 1. i 2. | | | |
| Članak 10. stavak 2. podstavak 3. | | | | | Članak 2. stavak 1. podstavak 2. |
| Članak 11. | | Članak 4. stavak 4. podstavak 3. | | | |
| Članak 12. stavak 1. | | Članak 5. podstavak 1. | | | |
| Članak 12. stavak 2. | | Članak 5. podstavak 2. | | | |
| Članak 12. stavak 3. točke (a) do (i) | | Članak 5. podstavak 3., točke od 1. do 9. | Članak 1. podstavak 1. | | |
| Članak 12. stavak 3. točka (j) | | Članak 5. podstavak 3., točka 10. podstavak 1. | | | |
| Članak 12. stavak 3. točke (k) do (n) | | Članak 5. podstavak treći, točke od 11. do 14. | | | |
| Članak 13. stavak 1. | | Članak 5. podstavak 3. točka 10. podstavak 2. | | | |
| Članak 13. stavak 2. | | | Članak 1. podstavak 2. | | |
| Članak 14. | | Članak 5a. | | | |
| Članak 15. stavak 1. | | Članak 6. | | | |
| Članak 15. stavci 2. i 3. | | Članak 7. | | | |
| Članak 16. | | | | | Članak 6. |
| Članak 17. stavak 1. | | | | | Članak 7. stavak 1. |
| Članak 17. stavak 2. | | | | | Članak 7. stavak 3. |
| Članak 17. stavak 3. | | | | | Članak 4. podstavak 2. |
| Članak 18. | | | | | Članak 8. |
| Članak 19. | | | | | Članak 9. |
| Članak 20. stavak 1. | | | | | Članak 2. stavak 3. |

| | | | | | |
|---------------------------|--|-----------------------------------|-----------|--|-----------|
| Članak 20. stavak 2. | | | | | Članak 9. |
| Članak 21. | | Članak 8. | | | |
| Članak 22. | | Članak 8a. | | | |
| Članak 23. | | Članak 9. | | | |
| Članak 24. | | Članak 10. | | | |
| Članak 25. | | Članak 5b. | | | |
| Članak 26. stavci 1. i 2. | | Članak 12. | | | |
| Članak 26. stavak 3. | | Članak 15. stavak 2. | | | |
| Članak 27. stavak 1. | | Članak 14. stavak 1. podstavak 1. | | | |
| Članak 27. stavak 2. | | Članak 14. stavak 1. podstavak 2. | | | |
| Članak 27. stavak 3. | | Članak 14. stavak 2. | | | |
| Članak 27. stavci 4. i 5. | | Članak 14. stavci 3. i 4. | | | |
| Članak 28. | | Članak 15. stavak 1. | | | |
| Članak 29. | | Članak 13. | | | |
| Članak 30. | | Članak 11. | | | |
| Članak 31. stavak 1. | | Članak 16. stavak 1. | | | |
| Članak 31. stavak 2. | | Članak 16. stavak 2. | Članak 2. | | |
| Članak 31. stavak 3. | | Članak 16. stavak 3. | | | |
| Članak 32. stavak 1. | | Članak 17. stavak 3. | | | |
| Članak 32. stavak 2. | | Članak 17. stavak 1. | | | |
| Članak 32. stavak 3. | | Članak 17. stavak 2. | | | |
| Članak 32. stavak 4. | | Članak 17. stavak 4. | | | |
| Članak 33. | | Članak 18. | | | |
| Članak 34. | | Članak 19. | | | |
| Članak 35. | | Članak 20. | | | |
| Članak 36. | | Članak 21. | | | |
| Članak 37. | | Članak 22. stavak 1. | | | |

| Ova Direktiva | Direktiva 65/65/EEZ | Direktiva 81/851/EEZ | Direktiva 81/852/EEZ | Direktiva 90/677/EEZ | Direktiva 92/74/EEZ |
|----------------------------|---------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------|
| Članak 38. | | Članak 22. stavci 2., 3. i 4. | | | |
| Članak 39. | | Članak 23. | | | |
| Članak 40. | | Članak 23a. | | | |
| Članak 41. | | Članak 23b. | | | |
| Članak 42. | | Članak 23c. | | | |
| Članak 43. | | Članak 22. stavak 5. | | | |
| Članak 44. | | Članak 24. | | | |
| Članak 45. | | Članak 25. | | | |
| Članak 46. | | Članak 26. | | | |
| Članak 47. | | Članak 28. stavak 1. | | | |
| Članak 48. | | Članak 28. stavak 2. | | | |
| Članak 49. | | Članak 28. stavak 3. | | | |
| Članak 50. | | Članak 27. | | | |
| Članak 51. | | Članak 27a. | | | |
| Članak 52. | | Članak 29. | | | |
| Članak 53. | | Članak 31. | | | |
| Članak 54. | | Članak 32. | | | |
| Članak 55. stavak 1. | | Članak 30. stavak 1. podstavci 1. i 2. | | | |
| Članak 55. stavak 2. | | Članak 30. stavak 1. podstavak 3. | | | |
| Članak 55. stavak 3. | | Članak 30. stavak 2. | | | |
| Članak 56. | | Članak 33. | | | |
| Članak 57. | | | | | Članak 3. |
| Članak 58. stavci 1. do 3. | | Članak 43. | | | |
| Članak 58. stavak 4. | | Članak 47. | | | |
| Članak 59. stavak 1. | | Članak 44. | | | |
| Članak 59. stavak 2. | | Članak 45. | | | |

| | | | | | |
|-------------------------------|--|--|--|-----------|---------------------|
| Članak 59. stavak 3. | | Članak 47. | | | |
| Članak 60. | | Članak 46. | | | |
| Članak 61. stavak 1. | | Članak 48. podstavak 1. | | | |
| Članak 61. stavak 2. | | Članak 48. podstavak 2. | | | |
| Članak 61. stavak 3. | | Članak 48. podstavak 3. | | | |
| Članak 62. | | Članak 49. podstavak 1. | | | |
| Članak 63. | | Članak 50. | | | |
| Članak 64. stavak 1. | | | | | Članak 2. stavak 2. |
| Članak 64. stavak 2. | | | | | Članak 7. stavak 2. |
| Članak 65. stavak 1. | | Članak 50.a. stavak 1. podstavci 1. i 3. | | | |
| Članak 65. stavci 2., 3. i 4. | | Članak 50.b. stavci 2., 3. i 4. | | | |
| Članak 66. | | Članak 50.a. | | | |
| Članak 67. | | Članak 4. stavak 3. podstavak 3 | | | |
| Članak 68. | | Članak 1. stavak 5. | | | |
| Članak 69. | | Članak 50.c. | | | |
| Članak 70. | | Članak 4. stavak 5. | | | |
| Članak 71. | | | | Članak 4. | |
| Članak 72. | | Članak 42.e | | | |
| Članak 73. | | Članak 42.a | | | |
| Članak 74. | | Članak 42.c | | | |
| Članak 75. | | Članak 42.d | | | |
| Članak 76. | | Članak 42.f. | | | |
| Članak 77. stavak 1. | | Članak 42.g | | | |
| Članak 77. stavak 2. | | Članak 42.b | | | |
| Članak 78. | | Članak 42.h | | | |
| Članak 79. | | Članak 42.i | | | |
| Članak 80. stavak 1. | | Članak 34. podstavci 1. i 2. | | | |

| Ova Direktiva | Direktiva 65/65/EEZ | Direktiva 81/851/EEZ | Direktiva 81/852/EEZ | Direktiva 90/677/EEZ | Direktiva 92/74/EEZ |
|----------------------|---------------------|------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| Članak 80. stavak 2. | | | | Članak 3. stavak 1. | |
| Članak 80. stavak 3. | | Članak 34. podstavak 3. | | | |
| Članak 81. stavak 1. | | Članak 35. | | | |
| Članak 81. stavak 2. | | | | Članak 3. stavak 2. | |
| Članak 82. | | | | Članak 3. stavak 3. | |
| Članak 83. | | Članak 36. | | | |
| Članak 84. | | Članak 37. | | | |
| Članak 85. | | Članak 38. | | | |
| Članak 86. | | | | | Članak 4. podstavak 1. |
| Članak 87. | | Članak 38.a | | | |
| Članak 88. | | | Članak 2.a | | |
| Članak 89. | | Članak 42.j | Članak 2.b | | |
| Članak 90. | | Članak 39. | | | |
| Članak 91. | | Članak 42. | | | |
| Članak 92. | | | | | Članak 5. |
| Članak 93. | | Članak 24.a | | | |
| Članak 94. | | Članak 40., 41. i 49. podstavak 2. | | | |
| Članak 95. | | Članak 4. stavak 2. podstavak 2. | | | |
| Članak 96. | — | — | — | — | — |
| Članak 97. | — | — | — | — | — |
| Članak 98. | — | — | — | — | — |
| Prilog I. | | | Prilog | | |
| Prilog II. | — | — | — | — | — |
| Prilog III. | — | — | — | — | — |