

MINISTARSTVO POLJOPRIVREDE, RIBARSTVA I RURALNOG RAZVOJA

659

Na temelju članka 9. stavka 5., članka 11. stavka 5., članka 23. stavka 5., članka 24. stavka 5., članka 25. stavka 2., članka 27. stavka 3., članka 30. stavka 3., članka 32. stavka 4., članka 33. stavka 5., članka 35. stavka 2., članka 40. stavka 7., članka 48. stavka 5., članka 52. stavka 5., članka 56. stavka 8., članka 55. stavka 8., članka 62. stavka 9., članka 64. stavka 3. i članka 67. stavka 3. Zakona o veterinarsko-medicinskim proizvodima (»Narodne novine«, broj 84/08), ministar poljoprivrede, ribarstva i ruralnog razvoja donosi

PRAVILNIK

O VETERINARSKO-MEDICINSKIM PROIZVODIMA^[1]

Glava I. PODRUČJE PRIMJENE

Članak 1.

Ovim se Pravilnikom utvrđuje postupak izdavanja odobrenja za stavljanje u promet veterinarsko-medicinskih proizvoda (u daljnjem tekstu: VMP) i proizvodnje VMP, označavanje VMP, promet na veliko i malo VMP, farmakovigilancija, nadzor VMP te ispitivanje i kontrola kvalitete VMP.

Članak 2.

1) Ovaj se Pravilnik primjenjuje na VMP, uključujući i premikse za izradu ljekovite hrane za životinje, koji se stavljaju u promet, a pripremljeni su industrijski ili koristeći metodu koja uključuje određene industrijske procese.

2) Ovaj se Pravilnik primjenjuje u slučajevima kada se proizvod, uzimajući u obzir sva njegova svojstva, može istodobno smatrati VMP i proizvodom koji uređuju posebni propisi.

3) Ne dovodeći u pitanje odredbe stavka 1. ovoga članka, ovaj se Pravilnik primjenjuje na djelatne tvari koje se koriste kao polazni materijal u skladu s člancima 46., 47. i 75. ovoga Pravilnika, te na određene tvari koje se mogu koristiti kao VMP koji imaju anabolična, antinfektivna, antiparazitska, protuupalna, hormonalna ili psihotropna svojstva u skladu s člankom 64. ovoga Pravilnika.

Članak 3.

1) Ovaj se Pravilnik ne primjenjuje na:

(a) ljekovitu hranu za životinje, kako je određeno Pravilnikom o uvjetima za proizvodnju, stavljanje na tržište ili upotrebu ljekovite hrane za životinje (»Narodne novine«, broj

101/05)[2];

(b) inaktivirane imunološke VMP, proizvedene iz patogenih organizama i antigena, dobivenih od jedne ili više životinja s gospodarstva koji se upotrebljavaju za liječenje navedenih životinja na istoj lokaciji;

(c) VMP na bazi radioaktivnih izotopa;

(d) dodatke hrani za životinje, koje uređuju Pravilnik o dodacima hrani za životinje (»Narodne novine«, broj 09/07) i Pravilnik o krmivima i krmnim smjesama (»Narodne novine«, broj 112/08)[3], ugrađene u hranu za životinje i dodatnu hranu za životinje u skladu s navedenim pravilnicima;

(e) VMP koji su namijenjeni za istraživanje i razvojna ispitivanja, a ne dovodeći u pitanje, odredbe članka 88. ovoga Pravilnika.

2) Ljekovita hrana za životinje iz stavka 1. točke (a) ovoga članka može se pripremati jedino od premiksa koji imaju odobrenje za stavljanje u promet u skladu s odredbama ovoga Pravilnika.

3) Osim odredbi o posjedovanju, propisivanju, izdavanju i primjeni VMP, odredbe ovoga Pravilnika ne primjenjuju se na:

(a) medicinski proizvod pripremljen u ljekarni na temelju veterinarskog recepta za pojedinu životinju ili manju skupinu životinja, kao magistralni pripravak; i

(b) medicinski proizvod pripremljen u ljekarni na temelju recepture iz farmakopeje, a koji je namijenjen izravnoj isporuci krajnjem korisniku, kao galenski pripravak.

Glava II.

POJMOVNIK

Članak 4.

Za potrebe ovoga Pravilnika primjenjuju se pojmovi iz članka 2. točaka 12., 14., 16. do 18., 22 do 25., 27. do 30., 33., 40., 44. do 54. Zakona o veterinarsko-medicinskim proizvodima (»Narodne novine«, broj 84/08) kao i sljedeći pojmovi:

1. *Studija o praćenju nakon stavljanja VMP u promet* – farmakoepidemiološko ispitivanje ili kliničko ispitivanje obavljeno u skladu s uvjetima iz odobrenja za stavljanje VMP u promet koje se provodi u cilju utvrđivanja i istraživanja sigurnosnih rizika povezanih s odobrenim VMP;

2. *Veleprodajna djelatnost s VMP* – svaka djelatnost koja obuhvaća nabavu, prodaju, uvoz, izvoz ili bilo koju drugu komercijalnu transakciju VMP, bilo zbog ostvarivanja dobiti ili ne, osim:

– isporuke koju obavlja proizvođač VMP koje sam proizvodi

– maloprodajne isporuke VMP od strane osoba koje su ovlaštene obavljati navedene isporuke u skladu s člankom 62. ovoga Pravilnika;

3. *Predstavnik nositelja odobrenja za stavljanje VMP u promet* – osoba, obično poznata kao lokalni zastupnik, koju je nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet odredio da ga zastupa u Republici Hrvatskoj;

4. *Referentni medicinski proizvod* – proizvod odobren u smislu članka 5. ovoga Pravilnika, a u skladu s člankom 12. ovoga Pravilnika;

5. *Generički VMP* – VMP koji ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari i isti farmaceutski oblik kao i referentni medicinski proizvod i čija je bioekvivalencija s referentnim medicinskim proizvodom dokazana odgovarajućim ispitivanjima bioraspoloživosti. Različite soli, esteri, eteri, izomeri, mješavine izomera, kompleksi i derivati neke djelatne tvari smatrat će se istom djelatnom tvari, osim ako se znatno ne razlikuju u svojstvima glede neškodljivosti i/ili djelotvornosti. U takvim slučajevima podnositelj zahtjeva za izdavanjem odobrenja za stavljanje VMP u promet mora dostaviti dodatne podatke kojima će dokazati neškodljivosti i/ili djelotvornosti raznih soli, estera ili derivata neke odobrene djelatne tvari. Razni peroralni farmaceutski oblici sa trenutačnim otpuštanjem smatrat će se istim farmaceutskim oblikom. Od podnositelja zahtjeva neće se zahtijevati ispitivanje bioraspoloživosti ako može dokazati da generički VMP zadovoljava odgovarajuće kriterije navedene u relevantnim detaljnim smjernicama;

6. *Nadležno tijelo* – Ministarstvo poljoprivrede, ribarstva i ruralnog razvoja;

7. *Treća država* – država koja nije država članica Europske unije.

Glava III. PROMET VMP

Poglavlje 1. ODOBRENJE ZA STAVLJANJE VMP U PROMET

Članak 5.

1) VMP se stavlja u promet na temelju odobrenja za stavljanje VMP u promet u skladu s člankom 9. stavkom 1. točkama 1. i 2. Zakona o veterinarsko-medicinskim proizvodima.

2) Kada je VMP prvi put odobren za stavljanje u promet u skladu sa stavkom 1. ovoga članka, na zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje VMP u promet, odobrenje se izdaje i za sve dodatne vrste životinja, jačine, farmaceutske oblike, način primjene, vrste pakovanja i sve izmjene u skladu sa stavkom 1. ovoga članka ili se smatra sastavnim dijelom temeljnog odobrenja za stavljanje VMP u promet. Navedena odobrenja za stavljanje VMP u promet su dio temeljnog odobrenja za stavljanje VMP u promet, osobito u svrhu primjene članka 13. stavka 1. ovoga Pravilnika.

3) Nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet odgovoran je za stavljanje VMP u promet. Određivanje zastupnika nositelja odobrenja za stavljanje VMP u promet ne oslobađa odgovornosti nositelja odobrenja.

Članak 6.

1) Za VMP se ne izdaje odobrenje za stavljanje u promet u slučaju njegove primjene na jednoj ili više vrsta životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, osim ako VMP sadrži farmakološki djelatnu tvar navedenu u Dodatku I., II. ili III. Pravilnika o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla (»Narodne novine«, broj 75/08)[4].

2) U slučaju izmjena i dopuna Dodataka Pravilnika o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla⁵, nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet odnosno nadležno tijelo, poduzima mjere za

izmjenom odnosno ukidanjem odobrenja za stavljanje VMP u promet u roku od 60 dana od dana objave navedenih izmjena i dopuna.

3) Iznimno od odredbe stavka 1. ovoga članka, VMP koji sadržava farmakološki djelatne tvari koje nisu navedene u Dodatku I., II. ili III. Pravilnika o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla⁶, može se odobriti za određene životinje iz porodice kopitara koje nisu namijenjene klanju za prehranu ljudi u skladu s Pravilnikom o identifikaciji i registraciji kopitara («Narodne novine», broj 74/07)^[5]⁷ i posebnim propisom^[6]⁸. Navedeni VMP ne smije sadržavati djelatne tvari navedene u Dodatku IV. Pravilnika o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla^[7]⁹, niti smije biti namijenjen primjeni kod stanja, kao što je detaljno opisano u sažetku opisa svojstava VMP, za koje je VMP odobren za životinje iz porodice kopitara.

Članak 7.

U slučaju ako zdravstvena situacija nalaže, nadležno tijelo može u skladu s odredbama ovoga Pravilnika odobriti promet ili primjenu VMP na životinjama koji su odobreni u nekoj od država članica Europske unije (u daljnjem tekstu: država članica).

Članak 8.

1) U slučaju osobito opasne zarazne bolesti, nadležno tijelo može privremeno dozvoliti uporabu imunoloških VMP koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet kada ne postoji odgovarajući medicinski proizvod.

2) U slučaju postupanja u skladu sa stavkom 1. ovoga članka nadležno tijelo prethodno obavještava Europsku komisiju o detaljnim uvjetima za uporabu.

3) Kada se životinja uvozi iz treće države ili izvozi u treću državu u skladu s važećim veterinarsko-zdravstvenim propisima, nadležno tijelo može dozvoliti uporabu, za pojedinu životinju, imunološkog VMP koji nema odobrenje za stavljanje u promet, u Republici Hrvatskoj, ukoliko je odobren u skladu sa propisima treće države. Nadležno tijelo mora poduzeti sve odgovarajuće mjere u odnosu na nadzor uvoza i uporabe navedenog imunološkog proizvoda.

Članak 9.

VMP se primjenjuje na životinjama ukoliko ima odobrenje za stavljanje u promet nakon notifikacije ili odobravanja u skladu s važećim propisima, osim u slučaju ispitivanja u svrhu izdavanja odobrenja za stavljanje u promet iz članka 12. stavka 4. točke (j) ovoga Pravilnika.

Članak 10.

1) Iznimno, ukoliko u Republici Hrvatskoj nije odobren VMP za pojedina stanja u životinja koje se ne koriste za proizvodnju hrane, a osobito radi sprječavanja nepotrebne patnje životinja, nadležno tijelo odobrava primjenu navedenog VMP na pojedinoj životinji uz osobnu odgovornost veterinara:

(a) VMP koji je odobren u državi članici za primjenu na drugim vrstama životinja ili za druga stanja u istih vrsta životinja, ili

(b) ako ne postoji mogućnost za postupanje u skladu s točkom (a) ovoga stavka:

- medicinskog proizvoda odobrenog za uporabu u humanoj medicini u skladu s Pravilnikom o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet (»Narodne novine«, broj 113/08)[8]10 ili u skladu s posebnim propisom[9]11, ili
 - VMP koji je odobren u državi članici za primjenu na istoj ili na drugoj vrsti životinja za odnosno stanje ili drugo stanje; ili
- (c) ako ne postoji mogućnost za postupanje u skladu s točkom (b) ovoga stavka, a u skladu s važećim propisima, VMP koji je *ex tempore* pripremila ovlaštena osoba, a u skladu s uvjetima za propisivanje VMP.

2) Veterinar primjenjuje medicinski proizvod osobno ili može dozvoliti drugoj osobi njegovu primjenu na odgovornost veterinara.

3) Iznimno od odredaba članka 11. ovoga Pravilnika, odredbe stavka 1. ovoga članka primjenjuju se u slučaju kada veterinar liječi životinju koja pripada porodici kopitara, pod uvjetom da je za odnosnu životinju, navedeno da nije namijenjena klanju za prehranu ljudi u skladu s Pravilnikom o identifikaciji i registraciji kopitara (»Narodne novine«, broj 74/07)[10]12 i posebnim propisom[11]13.

Članak 11.

1) Iznimno, ukoliko u Republici Hrvatskoj nije odobren VMP za pojedina stanja u životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, a osobito radi sprječavanja nepotrebne patnje životinja nadležno tijelo odobrava primjenu na pojedinoj životinji uz odgovornost veterinara:

(a) VMP koji je odobren u skladu s odredbama ovoga Pravilnika ili u skladu s posebnim propisom¹⁴ za primjenu na drugim vrstama životinja ili za druga stanja u istih vrsta životinja; ili

(b) ako ne postoji mogućnost za postupanje u skladu s točkom (a) ovoga stavka:

- medicinskog proizvoda odobrenog za uporabu u humanoj medicini u skladu s Pravilnikom o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet[12]15 ili u skladu s posebnim propisom[13]16, ili

- VMP koji je odobren u državi članici za primjenu na istoj ili na drugoj vrsti životinja za odnosno ili drugo zdravstveno stanje; ili

(c) ako ne postoji mogućnost za postupanje u skladu s točkom (b) ovoga stavka, u skladu s važećim propisima, VMP koji je *ex tempore* pripremila ovlaštena osoba, u skladu sa uvjetima za propisivanje VMP.

2) Veterinar primjenjuje medicinski proizvod osobno ili može dozvoliti drugoj osobi primjenu medicinskog proizvoda na odgovornost veterinara.

3) Odredbe stavka 1. ovoga članka primjenjuju se pod uvjetom da su farmakološki djelatne tvari koje su uključene u medicinski proizvod navedene u Dodatku I., II. ili III. Pravilnika o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla[14]17, i da veterinar odredi odgovarajuće razdoblje karencije.

4) Ukoliko za medicinski proizvod koji se primjenjuje nije navedeno razdoblje karencije za odnosnu vrstu životinja, 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 (*engl. degree-days*) za ribu.

5) U odnosu na homeopatske VMP za koje su aktivni principi navedeni u Dodatku II. Pravilnika o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla^[15]18 razdoblje karencije iz stavka 4. ovoga članka smanjuje se na nula dana.

6) U slučaju postupanja u skladu sa stavcima 1. do 4. ovoga članka, veterinar mora voditi evidenciju koja sadrži sljedeće podatke:

- datum pregleda životinja,
- o posjedniku,
- broj liječenih životinja,
- dijagnozu,
- propisani medicinski proizvod,
- o primijenjenoj dozi,
- trajanje primjene medicinskog proizvoda,
- preporučeno razdoblje karencije.

7) Evidencija mora biti dostupna nadležnom tijelu tijekom razdoblja od najmanje pet godina.

8) Ne dovodeći u pitanje odredbe ovoga Pravilnika, nadležno tijelo poduzima propisane mjere kod uvoza, distribucije, izdavanja i obavješćivanja o medicinskim proizvodima u skladu sa stavkom 1. točkom (b) alinejom drugom ovoga članka.

9) Za izdavanje odobrenja iz članka 10. stavka 1. ovoga Pravilnika i stavka 1. ovoga članka nadležno tijelo može zatražiti mišljenje Povjerenstva za VMP i dodatnu dokumentaciju nužnu za dokazivanje kakvoće, neškodljivosti i djelotvornosti odnosnog proizvoda.

Članak 12.

1) Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet podnosi se nadležnom tijelu, osim u slučaju postupanja u skladu s posebnim propisom^[16]19.

2) U slučaju VMP koji su namijenjeni za jednu ili više vrsta životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, ali čije farmakološki djelatne tvari za odnosnu vrstu životinja nisu navedene u Dodatku I., II. ili III. Pravilnika o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla^[17]20, zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet ne može se podnijeti, prije podnošenja valjanog zahtjeva za određivanje maksimalnih granica za rezidue u skladu s navedenim Pravilnikom. Između podnošenja valjanog zahtjeva za određivanje maksimalnih granica

za rezidue i zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet mora proteći najmanje šest mjeseci.

3) Iznimno od odredbe stavka 2. ovoga članka, za VMP iz članka 6. stavka 3. ovoga Pravilnika, može se zatražiti izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet i bez valjanog zahtjeva za određivanje maksimalnih granica za rezidua u skladu s Pravilnikom o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla^[18]21. U navedenom slučaju potrebno je dostaviti svu znanstvenu dokumentaciju koja je nužna za dokazivanje kakvoće, neškodljivosti i djelotvornosti VMP u skladu sa stavkom 4. ovoga članka.

4) Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet mora sadržavati odgovarajuće podatke i znanstvenu dokumentaciju nužnu za dokazivanje kakvoće, neškodljivosti i djelotvornosti odnosnog VMP. Dokumentacija se podnosi u skladu s Prilogom ovoga Pravilnika i mora sadržavati sljedeće podatke:

(a) ime ili naziv fizičke ili pravne osobe te stalnu adresu ili registrirano mjesto poslovanja osobe odgovorne za stavljanje proizvoda u promet, a ako su različite, proizvođača ili više uključenih proizvođača te mjesta proizvodnje;

(b) naziv VMP;

(c) kvalitativne i kvantitativne pojedinosti svih sastojaka VMP, uključujući i njegovo međunarodni nezaštićeni naziv (*engl. International nonproprietary name – u daljnjem tekstu: INN*) koji preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija, ako INN postoji ili njegov kemijski naziv;

(d) opis načina proizvodnje;

(e) terapijske indikacije, kontraindikacija i nuspojave;

(f) doziranje za različite vrste životinja za koje je VMP namijenjen, njegov farmaceutski oblik, način primjene te preporučeni rok valjanosti;

(g) razloge zbog kojih je potrebno poduzeti mjere opreza i sigurnosne mjere prilikom čuvanja VMP, njegove primjene na životinjama, zbrinjavanja medicinskog otpada te moguće rizike koje bi VMP mogao predstavljati za okoliš, zdravlje ljudi, životinja i bilja;

(h) razdoblje karencije ako se radi o medicinskim proizvodima namijenjenim vrstama životinja koje se koriste za proizvodnju hrane;

(i) opis metoda ispitivanja koje koristi proizvođač;

(j) rezultate:

– farmakoloških (fizikalno-kemijskih, bioloških ili mikrobioloških) ispitivanja

– ispitivanja o neškodljivosti i na rezidue

– predkliničkih i kliničkih ispitivanja

– ispitivanja o procjeni mogućih opasnosti od utjecaja medicinskog proizvoda na okoliš. U odnosu na utjecaj ovisno o pojedinom slučaju, uzimaju se u obzir odredbe o njegovom ograničavanju;

(k) detaljan opis sustava farmakovigilancije, a prema potrebi, sustava upravljanja rizikom koji podnositelj zahtjeva mora osigurati;

(l) sažetak opisa svojstava VMP u skladu s člankom 18. ovoga Pravilnika, ogledni primjerak unutarnjeg i vanjskog pakovanja VMP, zajedno sa uputom za VMP, u skladu s člancima 54. do 57. ovoga Pravilnika

(m) dokument koji dokazuje da proizvođač u vlastitoj zemlji ima odobrenje za proizvodnju VMP;

(n) presliku svih odobrenja za stavljanje VMP u promet izdanih u državama članicama ili u trećoj državi za odgovarajući VMP, zajedno s popisom država članica u kojima se odlučuje o zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet u skladu s odredbama ovoga Pravilnika^[19]*, preslike sažetaka opisa svojstva VMP koje je predložio podnositelj zahtjeva u skladu s člankom 18. ovoga Pravilnika ili koje je odobrilo nadležno tijelo države članice u skladu s člankom 29. ovoga Pravilnika^[20]** te preslike uputa za VMP koje su predložene, pojedinih odlukama kojima se odbija izdavanje odobrenja, bilo u Europskoj uniji ili trećoj državi, s obrazloženjem. Navedeni podaci moraju se redovito ažurirati;

(o) dokaz da podnositelj zahtjeva ima na raspolaganju stručnu osobu odgovornu za farmakovigilanciju kao i nužna sredstva za prijavljivanje svih nuspojava koje bi se mogle pojaviti bilo u Republici Hrvatskoj, Europskoj uniji ili nekoj trećoj državi;

(p) u slučaju VMP namijenjenih jednoj ili više vrsta životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, a koji sadržavaju jednu ili više farmakološki djelatnih tvari koje za odnosnu vrstu nisu uključene u Dodatku I., II. ili III. Pravilnika o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla^[21]22, dokument koji potvrđuje da je podnesen valjani zahtjev za utvrđivanje maksimalnih granica za rezidue u skladu s navedenim Pravilnikom.

5) Uz dokumentaciju i podatke, koji se odnose na rezultate ispitivanja iz stavka 4. točke (j) ovoga članka, moraju se priložiti detaljna ekspertna izvješća sastavljena u skladu s člankom 19. ovoga Pravilnika.

Članak 13.

1) Iznimno od odredbe članka 12. stavka 4. točke (j) alineje prve ovoga Pravilnika i ne dovodeći u pitanje poseban propis koji se odnosi na zaštitu industrijskog i trgovačkog vlasništva, podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet nije obavezan podnijeti rezultate o neškodljivosti i ispitivanju na rezidue ili o predkliničkim i kliničkim ispitivanjima, ako može dokazati da je medicinski proizvod generički VMP u odnosu na referentni medicinski proizvod koji je u Republici Hrvatskoj ili Europskoj uniji već odobren ili je bio odobren na temelju članka 5. ovoga Pravilnika, najmanje osam godina.

2) Generički VMP mogu se staviti u promet po isteku 10 godina od izdavanja početnog odobrenja za referentni medicinski proizvod. Razdoblje od 10 godina može se produljiti na 13 godina kad se radi o VMP za ribe ili pčele ili druge vrste životinja.

3) Ako referentni medicinski proizvod nije odobren u Republici Hrvatskoj, a podnosi se zahtjev za generički VMP primjenjuje se stavak 1. ovoga članka. U navedenom slučaju, podnositelj zahtjeva mora u zahtjevu navesti državu članicu u kojoj je referentni medicinski proizvod odobren ili je bio odobren.

4) Nadležno tijelo zatražit će od nadležnog tijela države članice potvrdu da je referentni medicinski proizvod odobren ili bio odobren, zajedno s potpunim sastavom referentnog medicinskog proizvoda i ako je nužno drugu relevantnu dokumentaciju.

5) U slučaju kada se VMP ne smatra generičkim VMP u skladu sa člankom 4. točkom 5. ovoga Pravilnika, ili kad se bioekvivalencija ne može dokazati ispitivanjima bioraspoloživosti ili ako je došlo do promjena u djelatnoj tvari(ma), terapijskim indikacijama, jačini, farmaceutskom obliku ili načinu primjene u odnosu na referentni medicinski proizvod, potrebno je dostaviti rezultate odgovarajućih ispitivanja neškodljivosti i na rezidue te predkliničkih i kliničkih ispitivanja.

6) Ako biološki VMP koji je sličan referentnom-biološkom VMP ne zadovoljava uvjete za generički VMP, posebice zbog razlika u sirovinama ili procesima proizvodnje biološkog VMP i referentnog-biološkog VMP, moraju se dostaviti rezultati odgovarajućih predkliničkih ispitivanja ili kliničkih ispitivanja koji se odnose na navedene uvjete. Vrsta i količina dodatnih podataka koji se moraju dostaviti, mora biti u skladu s relevantnim kriterijima navedenim u Prilogu ovoga Pravilnika i odgovarajućim detaljnim smjernicama. Rezultati drugih ispitivanja i pokusa iz dosjea referentnog medicinskog proizvoda nisu potrebni.

7) U slučaju VMP namijenjenog za jednu ili više vrsta životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, a koji sadržava novu djelatnu tvar koja nije odobrena prije stupanja na snagu ovoga Pravilnika, razdoblje od 10 godina navedeno u stavku 2. ovoga članka se produljuje za jednu godinu za svaku izmjenu odobrenja za stavljanje VMP u promet na neku drugu vrstu životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, ako se odobri u roku od pet godina nakon izdavanja početnog odobrenja za stavljanje VMP u promet.

Navedeno razdoblje ne može biti duže od ukupno 13 godina za odobrenje za stavljanje VMP u promet za četiri ili više vrsta životinja koje se koriste za proizvodnju hrane.

Produljenje razdoblja od 10 godina na 11, 12 ili 13 godina za VMP namijenjen vrstama životinja koje se koriste za proizvodnju hrane odobrava se samo ako je nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet podnio zahtjev i za određivanje maksimalnih granica za rezidue utvrđene za vrste životinja na koje se odobrenje odnosi.

8) Provođenje nužnih ispitivanja i pokusa u skladu sa stavcima 1. do 7. ovoga članka, neće se smatrati povredom prava na zaštitu patenata ili certifikata o dodatnoj zaštiti medicinskih proizvoda.

Članak 14.

1) Iznimno od odredbe članka 12. stavka 4. točke (j) alineje prve ovoga Pravilnika i ne dovodeći u pitanje posebne propise koji se odnose na zaštitu industrijskog i trgovačkog vlasništva, od podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet neće se zahtijevati da podnese rezultate o neškodljivosti i ispitivanju na rezidue ili o pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima, ako može dokazati da su djelatne tvari u VMP u provjerenoj veterinarskoj uporabi u Europskoj uniji najmanje 10 godina te da su dokazano djelotvorne i prihvatljive razine neškodljivosti u skladu s uvjetima navedenima u Prilogu ovoga Pravilnika. U navedenom slučaju podnositelj zahtjeva mora dostaviti odgovarajuću znanstvenu literaturu.

2) Izvješće o procjeni koje objavljuje EMEA, nakon ocjene zahtjeva za utvrđivanje najvećih dopuštenih količina rezidua u skladu s Pravilnikom o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog

podrijetla[22]**može se na odgovarajući način koristiti kao literatura iz stavka 1. ovoga članka, posebice za ispitivanja neškodljivosti.

3) Ako podnositelj zahtjeva koristi znanstvenu literaturu za izdavanje odobrenja za vrste životinja koje se koriste za proizvodnju hrane i za isti medicinski proizvod, u svrhu izdavanja odobrenja za druge vrste životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, dostavi nove studije o ispitivanju na rezidue u skladu s Pravilnikom o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla[23]23 zajedno s daljnjim kliničkim ispitivanjima, trećoj strani neće biti dopušteno korištenje tih studija ili ispitivanja u skladu s člankom 13. ovoga Pravilnika tijekom razdoblja od tri godine od izdavanja odobrenja za koje su provedeni.

Članak 15.

U slučaju VMP koji sadržavaju djelatne tvari koje se rabe u sastavu odobrenih VMP, ali koje do sada nisu bile primijenjene u kombinaciji u terapijske svrhe nije nužno osigurati znanstvene reference za svaku pojedinačnu djelatnu tvar. Potrebno je dostaviti rezultate novih predklinička ili klinička ispitivanja koja se odnose na navedenu kombinaciju, a ako je nužno ispitivanja neškodljivosti i na rezidue u skladu s člankom 12. stavkom 4. točkom (j) alinejom prvom ovoga Pravilnika.

Članak 16.

Nakon izdavanja odobrenja za stavljanje VMP u promet nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet može dozvoliti da se farmaceutska i dokumentacija o neškodljivosti i reziduama kao i predklinička i klinička dokumentacija za VMP rabi u svrhu razmatranja sljedećeg zahtjeva za VMP koji ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari i isti farmaceutski oblik.

Članak 17.

Iznimno od odredbe članka 12. stavka 4 točke (j) alineje prve ovoga Pravilnika i u iznimnim okolnostima, u slučaju imunoloških VMP od podnositelja zahtjeva neće se tražiti dostavljanje rezultata određenih terenskih ispitivanja na ciljnim vrstama životinja ukoliko se ta ispitivanja ne mogu provesti zbog opravdanih razloga, a posebice zbog drugih posebnih propisa.

Članak 18.

1) Sažetak opisa svojstava VMP sadržava sljedeće podatke prema sljedećem redoslijedu:

1. naziv VMP, te jačina i farmaceutski oblik;
2. kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih i pomoćnih tvari čije je poznavanje nužno za ispravnu primjenu medicinskog proizvoda. Koristi se uobičajeni naziv ili kemijski opis;
3. farmaceutski oblik;
4. kliničke podatke:
 - 4.1. ciljne vrste životinja,
 - 4.2. indikacije za primjenu, u kojima se navode ciljne vrste životinja,
 - 4.3. kontraindikacije,

- 4.4. posebna upozorenja za svaku ciljnu vrstu životinja,
- 4.5. posebne mjere opreza za primjenu, uključujući i posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje medicinski proizvod na životinjama,
- 4.6. nuspojave (učestalost i ozbiljnost),
- 4.7. uporaba tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja,
- 4.8. interakcije sa drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija,
- 4.9. količine koje se primjenjuju i način primjene,
- 4.10. predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno,
- 4.11. karencije za različite vrste hrane, uključujući i hranu za koju je karenција nula dana;
- 5. farmakološka svojstva:
 - 5.1. farmakodinamička svojstva,
 - 5.2. farmakokinetički podaci;
- 6. farmaceutski podaci:
 - 6.1. popis pomoćnih tvari,
 - 6.2. glavne inkompatibilnosti,
 - 6.3. rok valjanosti, ako je nužan i nakon rekonstituiranja medicinskog proizvoda ili ako se unutarnje pakovanje otvara prvi put,
 - 6.4. posebne mjere opreza za čuvanje,
 - 6.5. priroda i sastav unutarnjeg pakovanja,
 - 6.6. posebne mjere predostrožnosti za odlaganje neupotrebljenog VMP ili prema potrebi, otpadnih materijala dobivenih uporabom tih VMP;
- 7. nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet;
- 8. broj(evi) odobrenja za stavljanje VMP u promet;
- 9. datum prvog odobrenja ili datum produljenja odobrenja;
- 10. datum revizije teksta.

2) Za odobrenja iz članka 13. ovoga Pravilnika nije potrebno dostaviti dijelove sažetka opisa svojstava za referentni medicinski proizvod koji se odnose na indikacije ili oblike doziranja koji su u vrijeme kad je generički VMP stavljen u promet zaštićeni u skladu s posebnim propisom za zaštitu patenata.

Članak 19.

1) Podnositelj zahtjeva mora nadležnom tijelu dostaviti detaljna ekspertna izvješća iz članka 12. stavka 5. ovoga Pravilnika, izrađena i potpisana od osoba koje posjeduju potrebne tehničke ili stručne kvalifikacije koje se navode u kratkom životopisu,

- 2) Osobe koje posjeduju potrebne tehničke ili stručne kvalifikacije iz stavka 1. ovoga članka moraju opravdati svako korištenje znanstvene literature kako je navedeno u članku 14. stavku 1. ovoga Pravilnika, u skladu s uvjetima utvrđenim u Prilogu ovoga Pravilnika.
- 3) Uz detaljna ekspertna izvješća mora se priložiti kratak životopis osoba iz stavka 1. ovoga članka.

Poglavlje 2.

POSEBNE ODREDBE KOJE SE PRIMJENJUJU NA HOMEOPATSKE VMP

Članak 20.

- 1) Homeopatski VMP proizvode se i stavljaju u promet ukoliko su registrirani ili odobreni u skladu s člancima 21. do 23. ovoga Pravilnika. U slučaju homeopatskih proizvoda registriranih u skladu s člankom 21. ovoga Pravilnika primjenjuju se članak 36. i članak 37. stavak 1. i 2. ovoga Pravilnika.
- 2) Iznimno, homeopatski VMP mogu se na odgovornost veterinaru primjenjivati na životinjama koje se ne koriste za proizvodnju hrane.
- 3) Iznimno od odredaba članka 11. stavka 1. do 5. ovoga Pravilnika na odgovornost veterinaru dozvoljena je primjena homeopatskih VMP namijenjenih za vrste životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, čiji su djelatni sastojci navedeni u Dodatku II. Pravilnikom o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla^[24].
- 4) Nadležno tijelo poduzima odgovarajuće mjere za kontrolu uporabe homeopatskih VMP registriranih ili odobrenih u državama članicama u skladu s odredbama ovoga Pravilnika^[25]*, za uporabu na istoj vrsti.

Članak 21.

- 1) Ne dovodeći u pitanje odredbe Pravilnika o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla²⁵, homeopatski VMP mogu se staviti u promet na temelju skraćenog postupka ako ispunjavaju sljedeće uvjete:
 - (a) da se primjenjuju u skladu s Europskom farmakopejom ili ako ista ne postoji s farmakopejama koje se koriste u Republici Hrvatskoj ili državama članicama;
 - (b) na pakovanju i uputi o VMP ili bilo kojim podacima nisu navedene terapijske indikacije;
 - (c) stupanj razrjeđenja dovoljan da jamči neškodljivost medicinskog proizvoda. Posebice medicinski proizvod ne smije sadržavati više od jednog dijela izvorne tinkture na 10 000 dijelova.
- 2) Odredbe stavka 1. točaka (b) i (c) ovoga članka mijenjaju se u skladu s novim znanstvenim spoznajama. Prilikom izdavanja odobrenja za stavljanje u promet određuje se način izdavanja medicinskog proizvoda.
- 3) Na skraćeni postupak za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet homeopatskih VMP analogno se primjenjuju odredbe Poglavlja 3. ove Glave, osim odredbe članka 29., i u odnosu na dokaze o terapijskom učinku.

Članak 22.

Zahtjev za provođenje skraćenog postupka za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet može obuhvaćati serije medicinskih proizvoda dobivenih od iste izvorne tinkture ili tinktura (engl. stock). Zahtjevu se moraju priložiti sljedeća dokumentacija koja posebice dokazuje farmaceutsku kakvoću i homogenost svake serije odnosno medicinskog proizvoda:

- znanstveni naziv ili drugi naziv iz farmakopeje homeopatske izvorne tinkture ili tinktura te razne načine primjene, farmaceutske oblike i stupanj razrjeđenja,
- dokumentaciju u kojoj je opisano kako se dobivaju i kontroliraju homeopatske izvorne tinkture i na temelju odgovarajuće bibliografije opravdava njihova homeopatska priroda, ako se radi o homeopatskim VMP koji sadržavaju biološke tvari, opis poduzetih mjera koje jamče odsutnost patogena,
- dokumentacija o proizvodnji i kontroli svakog farmaceutskog oblika te opis metode razrjeđivanja i potentizacije,
- odobrenje za proizvodnju medicinskog proizvoda,
- preslike svih izdanih odobrenja za medicinski proizvod u Republici Hrvatskoj ili državama članicama,
- jedan ili više primjeraka vanjskog i unutarnjeg pakovanja medicinskog proizvoda,
- podaci o stabilnosti medicinskog proizvoda,
- predloženo razdoblje karencije sa svim potrebnim obrazloženjima.

Članak 23.

Za homeopatske VMP, osim onih navedenih u članku 21. stavku 1. i 2. ovoga Pravilnika izdaje se odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člancima 12., 14., 15., 16., 17. i 18. ovoga Pravilnika.

Članak 24.

- 1) Odredbe ovoga Poglavlja ne primjenjuju se na imunološke homeopatske VMP.
- 2) Odredbe Glave VI. i VII. ovoga Pravilnika primjenjuju se na homeopatske VMP.

Poglavlje 3.

POSTUPAK ZA IZDAVANJE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE VMP U PROMET

Članak 25.

- 1) Postupak za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet mora se provesti u roku od najviše 210 dana nakon podnošenja valjanog zahtjeva.
- 2) Posebni postupak za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet istog VMP u dvije ili više država članica propisan je Poglavljem 4. ove Glave.

3) U slučaju iz stavka 2. ovoga članka nadležno tijelo odbija zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet, a o navedenom obavještava podnositelja zahtjeva.

Članak 26.

U slučaju kada nadležno tijelo zaprimi obavijest o izdavanju odobrenja za stavljanje VMP u promet u državi članici u skladu s člankom 12. stavkom 4. točkom (n) ovoga Pravilnika, odbacuje podneseni zahtjev za odobrenje stavljanja VMP u promet, osim ako nije podnesen u skladu s Poglavljem 4. ove Glave.

Članak 27.

U postupku koji se provodi na temelju zahtjeva podnesenog u skladu s člancima 12. do 17. ovoga Pravilnika, nadležno tijelo:

1. provjerava da li je dostavljena dokumentacija u skladu s člancima 12. – 17. ovoga Pravilnika i utvrđuje da li su ispunjeni uvjeti za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet.

2. može poslati medicinski proizvod, polazni materijal za izradu VMP i međuproizvode ili druge sastojke na ispitivanje u neki ovlašteni laboratorij za VMP, radi utvrđivanja da su metode ispitivanja koje je koristio proizvođač i opisao u dokumentaciji priloženoj zahtjevu u skladu s člankom 12. stavkom 4. točkom (i) ovoga Pravilnika;

3. može provjeriti, savjetujući se s nacionalnim referentnim laboratorijem ili referentnim laboratorijem Europske unije prikladnost analitičke metode koja se primjenjuje za otkrivanje rezidua, koju je naveo podnositelj zahtjeva za potrebe članka 12. stavka 4. točke (j) alineje druge ovoga Pravilnika;

4. može zatražiti od podnositelja zahtjeva da podnese dodatne podatke u skladu s člancima 12. do 17. ovoga Pravilnika. U navedenom slučaju rok naveden u članku 25. ovoga Pravilnika ne teče dok se ne dostave traženi dodatni podaci, kao ni u razdoblju određenom podnositelju zahtjeva za davanje usmenog ili pismenog obrazloženja.

Članak 28.

Nadležno tijelo poduzima odgovarajuće mjere kako bi osiguralo:

(a) da proizvođači i uvoznici VMP iz trećih država iste proizvode u skladu s podacima dostavljenim u skladu s člankom 12. stavkom 4. točkom (d) ovoga Pravilnika i/ili provode kontrolna ispitivanja u skladu s metodama opisanim u zahtjevu iz članka 12. stavka 4. točke (i) ovoga Pravilnika.

(b) da proizvođači i uvoznici VMP iz trećih država, u opravdanim slučajevima povjere trećoj strani izvođenje određene faze proizvodnje i/ili određenih kontrolnih ispitivanja navedenih u točki (a) ovoga članka; u kojem slučaju nadležno tijelo obavlja pregled odnosnih pogona.

Članak 29.

1) Nadležno tijelo u postupku izdavanja odobrenje za stavljanje VMP u promet, nositelja odobrenja obavještava o odobrenom sažetku opisa svojstava VMP.

2) Podaci o VMP, a posebice u odnosu na označavanje i uputu o VMP prilikom izdavanja odobrenja za stavljanje VMP u promet ili naknadno, moraju biti usklađeni s odobrenim sažetkom opisa svojstava VMP

- 3) Nadležno tijelo bez odlaganja osigurava javnosti dostupnost odobrenja za stavljanje VMP u promet, zajedno sa sažetkom opisa svojstava, za svaki VMP koji je odobren.
- 4) Nadležno tijelo sastavlja izvješće o procjeni s komentarima na dokumentaciju koja se odnosi na rezultate farmakoloških ispitivanja, ispitivanja neškodljivosti i na rezidue, te predkliničkih i kliničkih ispitivanja odnosnih VMP. Izvješće o procjeni mora se nadopunjavati svim novim raspoloživim podacima važnim za vrednovanje kakvoće, neškodljivosti ili djelotvornosti odnosnog VMP.
- 5) Nadležno tijelo za obavljanje poslova iz stavka 4. ovoga članka može ovlastiti pravnu osobu.
- 6) Nadležno tijelo osigurava dostupnost javnosti izvješća o procjeni s obrazloženjem nakon brisanja svih podataka koji su zaštićeni u skladu s važećim propisima.

Članak 30.

- 1) U odobrenju za stavljanje VMP u promet može se zatražiti od nositelja odobrenja da navede na unutarnjem i/ili vanjskom pakovanju i uputi o VMP, ukoliko je potrebno, druge pojedinosti važne za neškodljivost ili zaštitu zdravlja, uključujući i sve posebne mjere opreza glede uporabe i sva druga upozorenja koja su rezultat kliničkih i farmakoloških ispitivanja propisanih člankom 12. stavkom 4. točkom (j) i člankom 13. do 17. ovoga Pravilnika ili iskustva stečenog tijekom uporabe VMP nakon njegovog stavljanja u promet.
- 2) U iznimnim okolnostima, a nakon obavješćavanja podnositelja zahtjeva odobrenje se izdaje pod uvjetom da podnositelj zahtjeva uvede procedure, posebice glede neškodljivosti VMP, obavješćivanja nadležnog tijela o svakom incidentu u odnosu na njegovu primjenu i mjera koje mora poduzeti. Odobrenja se mogu izdavati samo iz objektivnih razloga koji se mogu provjeriti. Produljenje važenja odobrenja povezano je s ponovnom godišnjom procjenom navedenih uvjeta.

Članak 31.

- 1) Nakon izdavanja odobrenja za stavljanje VMP u promet, u odnosu na postupke proizvodnje i kontrole u skladu s člankom 12. stavkom 4. točkama (d) i (i) ovoga Pravilnika nositelj odobrenja mora uzeti u obzir znanstveni i tehnički napredak te uvesti sve potrebne promjene kako bi se VMP mogao proizvoditi i kontrolirati pomoću opće prihvaćenih znanstvenih metoda. Promjene odobrava nadležno tijelo.
- 2) Nadležno tijelo može od podnositelja zahtjeva ili nositelja odobrenja za stavljanje VMP u promet zatražiti dostavu dovoljne količine tvari koje omogućavaju kontrolu pri identifikaciji prisustva rezidua u odnosnom VMP.
- 3) Na zahtjev nadležnog tijela, nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet mora osigurati svoju tehničku potporu kako bi se olakšala primjena analitičke metode za otkrivanje rezidua VMP u nacionalnom referentnom laboratorij određenom u skladu s Pravilnikom o monitoringu određenih tvari i njihovih rezidua u živim životinjama i u proizvodima životinjskog podrijetla (»Narodne novine«, broj 79/08)2[26]6.
- 4) Nositelj odobrenja mora odmah nadležnom tijelu dostaviti nove podatke koji bi mogli uzrokovati izmjenu i dopunu podataka ili dokumenata iz članka 12. stavka 4., članka 13., 14., 15., i 18. ili Priloga ovoga Pravilnika.

Posebice, nositelj odobrenja mora odmah obavijestiti nadležno tijelo o svakoj zabrani ili ograničenju koje su nadležna tijela bilo koje države u kojoj se VMP stavlja u promet uvela te o svim novim podacima koji bi mogli utjecati na odnos koristi i rizika za odnosni VMP.

Kako bi se omogućila stalna procjena odnosa rizika i koristi, nadležno tijelo može u svakom trenutku od nositelja odobrenja za stavljanje VMP u promet zatražiti da dostavi podatke koji dokazuju da je odnos rizika i koristi i dalje zadovoljavajući.

5) Nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet o svim izmjenama i dopunama koje predlaže u podacima ili dokumentima navedenim u člancima 12. do 17. ovoga Pravilnika, radi izdavanja odobrenja mora odmah obavijestiti nadležno tijelo.

Članak 32.

1) Nakon izdavanja odobrenja za stavljanje VMP u promet nositelj odobrenja mora obavijestiti nadležno tijelo o datumu stvarnog stavljanja VMP u promet, u odnosu na svako odobreno pakovanje VMP.

2) Nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet mora obavijestiti nadležno tijelo ukoliko proizvod, bilo privremeno ili trajno više ne namjerava stavljati u promet. Navedena obavijest, osim u iznimnim okolnostima, mora biti dostavljena najmanje dva mjeseca prije prestanka stavljanja VMP u promet.

3) Na zahtjev nadležnog tijela, posebno u odnosu na farmakovigilanciju nositelj odobrenja mora nadležnom tijelu dostaviti sve podatke koji se odnose na opseg prodaje VMP i sve podatke kojima raspolaže, koji se odnose na opseg propisivanja VMP.

Članak 33.

1) Ne dovodeći u pitanje odredbe stavaka 4. i 5. ovoga članka odobrenje za stavljanje VMP u promet važi 5 godina.

2) Odobrenje se može produljiti na daljnjih 5 godina nakon isteka prethodnog odobrenja na temelju ponovne procjene odnosa rizika i koristi. Radi izdavanja odobrenja ovoga stavka nositelj odobrenja mora nadležnom tijelu dostaviti ažurirane dokumente glede kakvoće, neškodljivosti i djelotvornosti, uključujući i sve izmjene i dopune u odnosu na izdano odobrenje za stavljanje VMP u promet najmanje 6 mjeseci prije isteka roka važenja odobrenja za stavljanje VMP u promet u skladu sa stavkom 1. ovoga članka. Nadležno tijelo u svako doba može tražiti od podnositelja zahtjeva dostavu navedenih podataka.

3) Nakon produljenja odobrenja za stavljanje VMP u promet, odobrenje se izdaje na neograničeno vrijeme, osim ako nadležno tijelo na temelju opravdanih razloga u odnosu na farmakovigilanciju u skladu sa stavkom 2. ovoga članka izda odobrenje za razdoblje od 5 godina.

4) Odobrenje prestaje važiti ako nositelj odobrenja 3 godine od njegovog izdavanja VMP ne stavi u promet.

5) Ako odobreni VMP, koji je prethodno bio stavljen u promet, nije u prometu 3 uzastopne godine, odobrenje izdano za taj VMP prestaje važiti.

6) U iznimnim okolnostima i iz opravdanih razloga, posebice radi zaštite zdravlja ljudi i životinja, nadležno tijelo može odobriti odstupanja od stavaka 4. i 5. ovoga članka.

Članak 34.

Izdavanje odobrenja ne isključuje odgovornost proizvođača i kada je odgovarajuće nositelja odobrenja.

Članak 35.

1) Odobrenje za stavljanje VMP u promet neće se izdati ako nadležnom tijelu dostavljena dokumentacija nije u skladu s člancima 12. do 17. i člankom 19. ovoga Pravilnika.

2) Odobrenje za stavljanje VMP u promet neće se izdati ako nakon pregleda dokumenata i podataka navedenih u člancima 12. i 13. stavku 1. ovoga Pravilnika nadležno tijelo utvrdi:

(a) da je odnos rizika i koristi za VMP u odobrenim uvjetima uporabe nepovoljan, a ako se zahtjev odnosi na VMP za zootehničku uporabu, osobito se uzima u obzir zaštita dobrobiti i zdravlja životinja te zaštita potrošača; ili

(b) da VMP nema terapijsko djelovanje ili da podnositelj zahtjeva nije dostavio dostatan dokaz za takvo djelovanje kada je u pitanju odnosna vrsta životinja; ili

(c) da kvalitativni ili kvantitativni sastav ne odgovara navedenom; ili

(d) da razdoblje karenije koju je predložio podnositelj zahtjeva nije dovoljno dugo kako bi se zajamčilo da hrana dobivena od liječenih životinja ne sadrži rezidue opasne po zdravlje ljudi ili je to nedostavno dokazano; ili

(e) da označavanje ili uputa o VMP koje je predložio podnositelj zahtjeva nisu u skladu s ovim Pravilnikom; ili

(f) da je VMP ponuđen na prodaju za uporabu koja je zabranjena na temelju odredbi posebnih propisa.

Podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja odgovoran je za točnost dostavljenih dokumenata i podataka.

Poglavlje 4.

POSTUPAK UZAJAMNOG PRIZNAVANJA I DECENTRALIZIRANI POSTUPAK

Članak 36.

1) Radi izdavanja odobrenja za stavljanje VMP u promet za VMP u više država članica, podnositelj zahtjeva, podnosi zahtjev koji se temelji na istovjetnoj dokumentaciji (dosje) za te države članice. Dosje sadržava sve administrativne podatke te znanstvenu i tehničku dokumentaciju opisanu u člancima 12. do 18. ovoga Pravilnika. U dostavljenim dokumentima navodi se popis država članica na koje se odnosi zahtjev.

Podnositelj zahtjeva će zatražiti od jedne države članice da bude referentna država članica i da pripremi izvješće o procjeni za VMP u skladu sa stavcima 2. ili 3. ovoga članka.

Prema potrebi izvješće o procjeni sadržava evaluaciju za potrebe članka 13. stavka 7. ili članka 14. stavka 3. ovoga Pravilnika.

2) Ako je za VMP u vrijeme podnošenja zahtjeva već zaprimljeno odobrenje za stavljanje VMP u promet, odnosna država članica će priznati odobrenje za stavljanje VMP u promet

ako je izdano u referentnoj državi članici. U tu svrhu nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet od referentne države članice traži da ili pripremi izvješće o procjeni za VMP ili ako je nužno da obnovi postojeće izvješće o procjeni. Referentna država članica priprema ili ažurira izvješće o procjeni u roku od 90 dana od primitka valjanog zahtjeva. Izvješće o procjeni s odobrenim sažetkom opisa svojstava VMP, označavanjem i uputom o VMP dostavlja se odnosnoj državi članici i podnositelju zahtjeva.

3) Ukoliko za VMP nije izdano odobrenje za stavljanje VMP u promet do podnošenja zahtjeva, podnositelj zahtjeva traži da referentna država članica pripremi nacrt izvješća o procjeni i nacrt sažetka opisa svojstava VMP, označavanja i upute o VMP. Referentna država članica priprema nacrt u roku od 120 dana od primitka valjanog zahtjeva i dostavlja ih odnosnim državama članicama i podnositelju zahtjeva.

4) U roku od 90 dana po primitku dokumenata iz stavka 2. i 3. ovoga članka odnosne države članice odobravaju izvješće o procjeni, sažetak opisa svojstava VMP, označavanje i uputu o VMP o čemu obavještavaju referentnu državu članicu. Referentna država članica evidentira suglasnost svih stranaka, završava postupak i o tome obavještava podnositelja zahtjeva.

5) Država članica u kojoj je podnesen zahtjev u skladu sa stavkom 1. ovoga članka donosi odluku u skladu s odobrenim izvješćem o procjeni, sažetkom opisa svojstava VMP, označavanjem i uputom o VMP u roku od 30 dana od prihvatanja suglasnosti.

Članak 37.

1) Ako se država članica ne može u roku iz članka 36. stavka 4. ovoga Pravilnika suglasiti s izvješćem o procjeni, sažetkom opisa svojstava VMP, označavanjem i uputom o VMP zbog opravdane sumnje u moguću ozbiljnu opasnost za okoliš, zdravlje ljudi ili životinja, referentnoj državi, drugim odnosnim državama i podnositelju zahtjeva dostavlja detaljno obrazloženje. O razlozima neslaganja odmah obavještava koordinacijsku grupu EMEA-e. Ako se država članica kojoj je podnesen zahtjev poziva na razloge navedene u članku 71. stavku 1. ovoga Pravilnika[27]* na istu se više neće primjenjivati odredbe ovoga Poglavlja.

2) Ako u roku od 60 dana od priopćavanja razloga za neslaganje koordinacijskoj grupi države članice postignu sporazum, referentna država članica će evidentirati sporazum, završiti postupak i o tome obavijestiti podnositelja zahtjeva. Država članica donosi odluku u skladu s člankom 36. stavka 5. ovoga Pravilnika.

3) Ako u roku od 60 dana države članice ne uspiju postići sporazum iz stavka 2. ovoga članka o tome se odmah obavještava EMEA koja provodi postupak.

4) U slučaju navedenom u stavku 3. ovoga članka države članice koje su odobrile izvješće o procjeni, sažetak opisa svojstava VMP, označavanje i uputu o VMP referentne države članice, mogu na zahtjev podnositelja zahtjeva izdati odobrenje za stavljanje VMP u promet prije završetka postupka koji provodi EMEA. U navedenom slučaju ishod postupka ne dovodi u pitanje izdano odobrenje.

Članak 38.

Ako su podnesena dva ili više zahtjeva u skladu s člancima 12. do 18. ovoga Pravilnika za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet za određeni VMP, a države članice usvoje različite odluke u odnosu na odobrenje navedenog VMP EMEA-e provodi poseban postupak.

Članak 39.

- 1) Odredbe članaka 37. stavaka 3. i 4. i članka 38. ovoga Pravilnika ne primjenjuju se na homeopatske VMP iz članka 21. ovoga Pravilnika.
- 2) Odredbe članaka 36. do 38. ovoga Pravilnika ne primjenjuju se na homeopatske VMP iz članka 23. ovoga Pravilnika

Glava IV.

PROIZVODNJA I UVOZ

Članak 40.

- 1) VMP se mogu proizvoditi samo na temelju odobrenja za proizvodnju VMP koje izdaje nadležno tijelo. Navedeno odobrenje izdaje se i za VMP namijenjene izvozu.
- 2) Odobrenje iz stavka 1. ovoga članka izdaje se i za cjelovitu i djelomičnu proizvodnju te za različite postupke dijeljenja, pakiranja ili opremanja VMP. Navedeno odobrenje nije potrebno za pripremu, dijeljenje, promjene pakiranja ili opremanja ako te postupke, isključivo za promet VMP na malo obavljaju ovlaštene osobe u veterinarskim ljekarnama.
- 3) Odobrenje iz stavka 1. ovoga članka potrebno je i za uvoz iz trećih država, u kojem slučaju se primjenjuje ovo Poglavlje i članak 78. ovoga Pravilnika, kao i u slučaju proizvodnje.
- 4) VMP koji se unose na područje Republike Hrvatske iz treće države, a koji su namijenjeni državama članicama, prati preslika odobrenja iz stavka 1. ovoga članka.
- 5) Nadležno tijelo dostavlja EMEA-i podatak o izdanim odobrenjima iz stavka 1. ovoga članka.

Članak 41.

- 1) U svrhu izdavanja odobrenja za proizvodnju VMP podnositelj zahtjeva mora zadovoljiti najmanje sljedeće zahtjeve:
 - (a) specificirati VMP i farmaceutske oblike koji će se proizvoditi ili uvoziti, kao i mjesto gdje će se proizvoditi i/ili kontrolirati;
 - (b) raspolagati za proizvodnju ili uvoz istih, odgovarajućim dostatnim poslovnim prostorom, tehničkom i kontrolnom opremom koji zadovoljavaju propisane zahtjeve za proizvodnju, kontrolu i čuvanje VMP u skladu s člankom 24. ovoga Pravilnika;
 - (c) imati na raspolaganju barem jednog stručnjaka u skladu s člankom 48. ovoga Pravilnika.
- 2) Dokaze o ispunjavanju navedenih zahtjeva podnositelj prilaže uz zahtjev.

Članak 42.

- 1) Nadležno tijelo izdaje odobrenja za proizvodnju VMP nakon utvrđivanja uvjeta iz članka 41. ovoga Pravilnika.
- 2) Odobrenje za proizvodnju VMP može se izdati pod uvjetom ispunjavanja određenih obveza koje se izvršavaju ili prilikom ili nakon izdavanja odobrenja.

3) Odobrenje se odnosi samo na mjesta proizvodnje te na VMP i farmaceutske oblike navedene u zahtjevu.

Članak 43.

Postupak izdavanja odobrenja za proizvodnju VMP traje 90 dana od dana zaprimanja zahtjeva od strane nadležnog tijela.

Članak 44.

Ako nositelj odobrenja za proizvodnju VMP zatraži promjenu bilo kojeg podatka navedenog u članku 41. stavku 1. točkama (a) i (b) ovoga Pravilnika, rok potreban za postupak koji se odnosi na taj zahtjev ne može biti dulji od 30 dana. U iznimnim slučajevima rok se može produljiti na 90 dana.

Članak 45.

Nadležno tijelo može zahtijevati od podnositelja zahtjeva dodatne informacije i o podacima dostavljenim u skladu s člankom 41. ovoga Pravilnika i o stručnjaku navedenom u članku 48. ovoga Pravilnika. U navedenom slučaju rokovi iz članka 43. i 44. ovoga Pravilnika ne teku do dostavljanja traženih dodatnih podataka.

Članak 46.

Nositelj odobrenja za proizvodnju VMP mora zadovoljiti najmanje sljedeće zahtjeve:

(a) imati na raspolaganju osoblje koje zadovoljava propisane zahtjeve za proizvodnju i kontrolu;

(b) postupati u skladu s propisima o zbrinjavanju medicinskog otpada;

(c) unaprijed obavijestiti nadležno tijelo o svim promjenama koje namjerava poduzeti u odnosu na podatke dostavljene u skladu s člankom 41. ovoga Pravilnika, a u svakom slučaju odmah obavijestiti nadležno tijelo o promjeni stručnjak iz članka 48. ovoga Pravilnika;

(d) omogućiti pristup mjestu proizvodnje nadležnom tijelu u bilo koje vrijeme;

(e) omogućiti da stručnjak iz članka 48. ovoga Pravilnika obavlja svoje dužnosti, stavljajući mu na raspolaganje sva nužna sredstva;

(f) zadovoljavati načela i smjernice dobre proizvođačke prakse za medicinske proizvode i uporabljivati kao polazni materijal samo djelatne tvari koje su proizvedene u skladu s detaljnim smjernicama o dobroj proizvođačkoj praksi za polazni materijal;

(g) voditi detaljnu evidenciju o svim VMP koje isporučuje, uključujući i uzorke, u skladu s propisima država u koje ih otprema. Za svaku transakciju bilo komercijalu ili ne potrebno je zabilježiti barem sljedeće podatke:

– datum

– naziv VMP

– količinu koja se isporučuje

– ime i adresu primatelja

– broj serije.

Evidencija mora biti dostupna nadležnom tijelu u svrhu obavljanja nadzora tijekom najmanje tri godine.

Članak 47.

Za potrebe ovoga Pravilnika, proizvodnja djelatnih tvari koje se upotrebljavaju kao polazni materijali podrazumijeva cjelovitu ili djelomičnu proizvodnju ili uvoz djelatne tvari koja se upotrebljava kao polazni materijal, u smislu Priloga Glave I. Dijela 2. Odjeljka C ovoga Pravilnika te razne postupke dijeljenja ili pakiranja prije ugrađivanja u VMP, uključujući i ponovno pakiranje i označavanje koje provodi distributer polaznog materijala.

Članak 48.

1) Nositelj odobrenja za proizvodnju mora imati stalno na raspolaganju usluge najmanje jedne stručne osobe koja ispunjava uvjete utvrđene člankom 49. ovoga Pravilnika, a koja je posebice odgovorna za izvršavanje zadataka navedenih u članku 51. ovoga Pravilnika.

2) Ako nositelj odobrenja osobno ispunjava uvjete utvrđene člankom 49. ovoga Pravilnika, smatra se stručnom osobom iz stavku 1. ovoga članka.

Članak 49.

1) Stručna osoba iz članka 48. stavka 1. ovoga Pravilnika mora ispunjavati uvjete o kvalifikaciji navedene u stavcima 2. i 3. ovoga članka.

2) Stručna osoba mora posjedovati diplomu, svjedodžbu i druge dokaze o formalnom obrazovanju koje je stekla nakon završetka sveučilišnog obrazovanja ili obrazovanja koje se priznaje kao istovrijedno, a koje je trajalo najmanje četiri godine i obuhvaćalo je teorijsko i praktično proučavanje jedne od sljedećih znanstvenih disciplina: farmacije, medicine, veterine, kemije, farmakološke kemije i tehnologije, biologije.

Trajanje sveučilišnog obrazovanja može biti najmanje 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 ljekarni, koja će zatim biti potvrđena ispitom na fakultetskoj razini.

3) Ako istodobno postoje dva sveučilišna ili priznata istovrijedna 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 istovrijednog studija udovoljavaju uvjetu trajanja obrazovanja navedenog stavku 1. ovoga članka, ukoliko se diplome, svjedodžbe ili druge dokaze formalnog obrazovanja dobivene nakon završetka oba studija priznaju kao istovrijedne.

4) Studij mora obuhvaćati teorijsku i praktičnu obuku iz sljedećih predmeta:

– eksperimentalnu fiziku

– opće i anorganske kemije

– organske kemije

– analitičke kemije

– farmaceutske kemije, uključujući analizu medicinskih proizvoda

- opće i primijenjene biokemije(medicinske)
- fiziologije
- mikrobiologije
- farmakologije
- farmaceutske tehnologiji
- toksikologiji
- farmakognoziji (proučavanju sastava i učinaka djelatnih sastojaka prirodnih tvari biljnog i životinjskog porijekla).

5) Ako dokazi o formalnom obrazovanju ne ispunjavaju kriterije iz ovoga stavka nadležnom tijelu dostavljaju se dokazi o posjedovanju znanja potrebnog za proizvodnju i kontrolu VMP.

6) Stručna osoba mora imati praktično iskustvo koje je stjecala kroz najmanje dvije godine u jednoj ili više tvrtki koje su ovlaštene proizvođači i to na poslovima kvalitativne analize medicinskih proizvoda, kvantitativne analize djelatnih tvari te ispitivanjima i provjerama nužnim kako bi se zajamčila kvaliteta VMP.

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 50.

Osoba koja je obavljala poslove navedene u članku 48. stavku 1. ovoga Pravilnika, na datum stupanja na snagu ovoga Pravilnika, a ne ispunjava uvjete propisane člankom 49. ovoga Pravilnika, moći će i dalje obavljati navedene poslove.

Članak 51.

1) Stručna osoba iz članka 48. ovoga Pravilnika, ne dovodeći u pitanje njezin odnos s nositeljem odobrenja za proizvodnju, odgovorna je u okviru propisanog člankom 48. ovoga Pravilnika osigurati da:

(a) u slučaju VMP koji se proizvode, svaka serija VMP bude proizvedena i ispitana u skladu s važećim propisima i u skladu sa zahtjevima iz odobrenja za stavljanje VMP u promet;

(b) je u slučaju VMP iz trećih država, svaka uvezena proizvodna serija, pa i ako je proizvedena u Europskoj uniji, bila podvrgnuta potpunoj kvalitativnoj analizi, kvantitativnoj analizi najmanje svih djelatnih tvari, kao i svim ispitivanjima i kontrolama nužnim da se osigura kakvoća VMP u skladu sa zahtjevima iz odobrenja za stavljanje VMP u promet.

2) Serije VMP na kojima su obavljene navedene kontrole u državi članici, prilikom stavljanja u promet u Republici Hrvatskoj neće biti podvrgnute kontrolama ako su uz njih priložena izvješća o kontroli koja je potpisala stručna osoba.

3) U slučaju VMP koji se uvoze iz trećih država, ako je Republika Hrvatska dogovorila odgovarajuća rješenja sa zemljom izvoznicom, koja jamče da proizvođač VMP primjenjuje standarde dobre proizvođačke prakse koji su istovrijedni onima koje je

utvrdila Europska unija i koji jamče da su kontrole iz stavka 1. točke (b) ovoga članka izvršene u zemlji izvoznici, stručna osoba može biti oslobođena odgovornosti obavljanja tih kontrola.

4) U svim slučajevima, a posebice tamo gdje se VMP stavljaju u promet, stručna osoba mora potvrditi, u upisniku ili istovjetnom dokumentu namijenjenom za tu svrhu, da svaka pojedina proizvodna serija ispunjava uvjete propisane odredbama ovoga članka; navedeni registar ili istovjetni dokument mora se ažurirati ovisno o aktivnostima i mora biti na raspolaganju predstavnicima nadležnog tijela tijekom razdoblja od pet godina.

Članak 52.

Nadležno tijelo osigurava da protiv stručne osobe iz članka 48. ovoga Pravilnika budu poduzete mjere u slučaju nepropisnog postupanja, uključujući zamjenu navedene osobe drugom osobom.

Članak 53.

Odredbe ove Glave primjenjuju se na homeopatske VMP.

Glava V.

OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP

Članak 54.

1) Osim u slučaju medicinskih proizvoda navedenih u članku 21. stavku 1. i 2. ovoga Pravilnika, unutarne i vanjsko pakovanje VMP odobrava nadležno tijelo. Na pakovanju moraju biti sljedeći podaci, sukladni s podacima i dokumentima dostavljenim u skladu s člancima 12. i 13. ovoga Pravilnika i sažetku opisa svojstava VMP, koji moraju biti čitko napisani:

(a) naziv medicinskog proizvoda, iza kojeg slijedi jačina i farmaceutski oblik. Uobičajeni naziv se navodi ako medicinski proizvod sadržava samo jednu djelatnu tvar, a njegov naziv je neko izmišljeno ime;

(b) djelatne tvari izražene kvalitativno i kvantitativno po jedinici ili prema obliku primjene za određeni obujam ili težinu, uz uporabu uobičajenih naziva;

(c) broj proizvodne serije;

(d) broj odobrenja za stavljanje VMP u promet;

(e) ime ili naziv fizičke ili pravne osobe i stalna adresa ili registrirano poslovno sjedište nositelja odobrenja za stavljanje VMP u promet i, ako je potrebno, predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje VMP u promet;

(f) vrste životinja za koje je VMP namijenjen, način i ako je nužno put primjene. Potrebno je predvidjeti prazan prostor za navođenje propisane doze;

(g) karenција za VMP koji se primjenjuju na vrstama životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, za sve vrste životinja i hrane (meso i iznutrice, jaja, mlijeko, med), uključujući VMP za koje je karenција nula;

(h) rok valjanosti, napisan razumljivo;

- (i) posebne mjere čuvanja, ako je potrebno;
- (j) određene mjere opreza u odnosu na zbrinjavanje neiskorištenih medicinskih proizvoda ili medicinskog otpada kao i upućivanje na postojeći sustav prikupljanja;
- (k) podatke koji se moraju navesti u skladu s člankom 30. stavkom 1. ovoga Pravilnika, ako je potrebno;
- (l) riječi »Samo za liječenje životinja« ili u slučaju medicinskih proizvoda navedenih u članku 63. ovoga Pravilnika, riječi »Samo za liječenje životinja – izdaje se samo na veterinarski recept«.
- 2) Farmaceutski oblik i sadržaj po težini, obujmu ili broju doza mora se navesti samo na vanjskom pakovanju.
- 3) Odredbe Priloga Glave I. Dijela 1. Odjeljka A ovoga Pravilnika, u mjeri u kojoj se odnose na kvalitativni i kvantitativni sastav VMP glede djelatnih tvari, primjenjuju se na podatke propisane stavkom 1. točkom (b) ovoga članka.
- 4) Podaci iz stavka 1. točaka (f) do (l) ovoga članka moraju biti navedeni na vanjskom pakovanju i na spremniku medicinskih proizvoda na hrvatskom jeziku ili jezicima zemlje na čije se područje stavljaju u promet.
- 5) U slučaju medicinskih proizvoda za koje je izdano odobrenje za stavljanje u promet u skladu s posebnim propisom^[28]²⁷, vanjsko pakovanje može sadržavati dodatne podatke glede distribucije, vlasništva, prodaje ili bilo kojih nužnih mjera opreza, pod uvjetom da ti podaci nisu nesukladni s važećim propisima ili uvjetima iz odobrenja za stavljanje VMP u promet i da nisu promotivne prirode. U navedenom slučaju dodatni podaci moraju na pakovanju biti u plavo obrubljenom okviru koji iz jasno odjeljuje od podataka navedenih u stavku 1. ovoga članka.

Članak 55.

- 1) U slučaju ampula, podaci iz članka 54. stavka 1. ovoga Pravilnika navode se na vanjskom pakovanju. Na unutarnjem pakovanju, nužni su samo sljedeći podaci:
- naziv VMP
 - količina djelatne tvari
 - način primjene
 - broj proizvodne serije
 - rok valjanosti
 - riječi »Samo za liječenje životinja«.
- 2) U slučaju malog, unutarnjeg pakovanja koje sadržava jednu dozu, koja nije ampula, na kojem nije moguće navesti podatke iz stavka 1. ovoga članka, zahtjevi iz članka 54. ovoga Pravilnika stavaka 1. do 3. primjenjuju se samo na vanjsko pakovanje.
- 3) Podaci navedeni stavku 1. alineji trećoj i šestoj ovoga članka, navode se na vanjsko pakovanje i na unutarnje pakovanje medicinskog proizvoda na hrvatskom jeziku ili jezicima zemlje na čije se područje stavljaju u promet.

Članak 56.

Ako ne postoji vanjsko pakovanje, svi podaci koji se moraju nalaziti vanjskom pakovanju moraju biti navedeni na unutarnjem pakovanju u skladu s člancima 54. i 55. ovoga Pravilnika.

Članak 57.

1) Stavljanje upute o VMP u pakovanje VMP obvezno je osim ako svi podaci koji su potrebni u skladu s odredbama ovoga članka mogu biti navedeni na unutarnjem i vanjskom pakovanju. Uputa o VMP mora se odnositi isključivo na VMP uz koji je priložena. Uputa o VMP mora biti korisniku razumljiva i na hrvatskom jeziku te u skladu sa sažetkom opisa svojstava VMP, može biti napisana i na drugim jezicima ako je sadržaj navedenih podataka isti sa sadržajem podataka na hrvatskom jeziku.

2) Upute o VMP odobrava nadležno tijelo. Uputa mora sadržavati najmanje sljedeće podatke, prema navedenom redoslijedu, koji moraju odgovarati podacima i dokumentima dostavljenim u skladu s člancima 12. do 17. ovoga Pravilnika i odobrenom sažetku opisa svojstava VMP:

(a) ime ili naziv pravne ili fizičke osobe i stalna adresa ili registrirano poslovno sjedište nositelja odobrenja za stavljanje VMP u promet i proizvođača te, prema potrebi, predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje VMP u promet;

(b) naziv VMP, iza kojeg slijedi jačina i farmaceutski oblik. Uobičajeni naziv se navodi ako VMP sadržava samo jednu djelatnu tvar, a njegovo naziv je neko izmišljeni naziv.

(c) terapijske indikacije;

(d) kontraindikacije i nuspojave u mjeri u kojoj su ti podaci nužni za uporabu VMP;

(e) vrste životinja kojima je VMP namijenjen, doziranje za svaku vrstu, način primjene te ako je nužno, uputu za pravilnu primjenu;

(f) karenciju, čak i ako je nula, ako se radi o VMP koji se daje životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane;

(g) posebne mjere opreza, ako je potrebno;

(h) podatke koje mora navesti u skladu s člankom 30. stavkom 1. ovoga Pravilnika, ako je potrebno;

(i) posebne mjere opreza za zbrinjavanje neiskorištenih medicinskih proizvoda ili medicinskog otpada, ako je potrebno;

Članak 58.

U slučaju postupanja protivno odredbama ove Glave i nakon proteka roka za otklanjanje nedostataka nadležno tijelo ukida odobrenje za stavljanje VMP u promet.

Članak 59.

Odredbe ove Glave ne dovodi u pitanje zahtjeve koji se odnose na posebne propise o distribuciji i isticanju cijena na medicinske proizvode za veterinarsku uporabu te industrijsko patentno pravo.

Članak 60.

1) Ne dovodeći u pitanje odredbe stavka 2. ovoga članka, homeopatski VMP se označavaju u skladu s odredbama ove Glave, a za identifikaciju na oznaku se mora čitko upisati »homeopatski medicinski proizvod za veterinarsku uporabu«.

2) Osim jasnog navođenja riječi »homeopatski VMP bez odobrenih terapijskih indikacija«, označavanje, a prema potrebi i uputa o VMP za homeopatski VMP naveden u članku 21. stavku 1. i 2. ovoga Pravilnika sadržava jedino sljedeće podatke.

– znanstveni naziv izvorne tinkture ili tinktura iza kojeg se navodi stupanj razrjeđenja, upotrebljavajući simbole farmakopeje. Ako je homeopatski VMP sastavljen od više izvornih tinktura u označavanju se može uz znanstvena imena izvornih tinktura navesti i izmišljeni naziv

– naziv i adresu nositelja odobrenja za stavljanje VMP u promet te prema potrebi proizvođača

– način i ako je potrebno način primjene

– rok valjanosti, jasnim izrazima (mjesec, godina)

– farmaceutski oblik

– sadržaj prodajnog pakovanja

– posebne mjere opreza pri čuvanju, ako postoje

– ciljne vrste

– posebna upozorenja za medicinski proizvod, ako je potrebno,

– broj proizvodne serije

– broj odobrenja.

Glava VI.

POSJEDOVANJE, DISTRIBUIRANJE I IZDAVANJE VMP

Članak 61.

1) Promet VMP na veliko obavljaju veleprodaje na temelju odobrenja koje nadležno tijelo izdaje u roku od 90 dana od dana zaprimanja zahtjeva.

2) U cilju izdavanja odobrenja za promet VMP na veliko, podnositelj zahtjeva mora raspolagati tehnički kvalificiranim osobljem te odgovarajućim i dovoljnim prostorom koji ispunjavaju zahtjeve utvrđene posebnim propisom o rukovanju i čuvanju VMP.

3) Nositelj odobrenja za promet VMP na veliko obavezan je voditi evidenciju te za svaku ulaznu i izlaznu transakciju evidentirati najmanje sljedeće podatke:

(a) datum;

(b) točan identitet VMP;

(c) broj serije VMP i rok valjanosti;

(d) zaprimljenu ili isporučenu količinu;

(e) ime i adresu dobavljača ili primatelja.

Najmanje jednom godišnje revidiraju se ulazni i izlazni podaci te uspoređuju sa zalihama na skladištu i evidentiraju odstupanja.

Evidencija mora biti dostupna nadležnom tijelu za inspekciju tijekom razdoblja od tri godine.

4) Nositelj odobrenja za promet VMP na veliko mora imati plan za hitno postupanje koji jamči učinkovitu provedbu svakog postupka opoziva koji naredi nadležno tijelo ili koji bi poduzeo u suradnji s proizvođačem VMP ili nositeljem odobrenja za stavljanje VMP u promet;

5) Veleprodaja isporučuje VMP samo osobama koje imaju odobrenje za promet VMP na malo u skladu sa člankom 62. ovoga Pravilnika, ili drugim osobama kojima je zakonom dopušteno nabavljati VMP od veleprodaje.

6) Svaka veleprodaja, koja nije nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet, koja uvozi VMP iz države članice mora obavijestiti nositelja odobrenja za stavljanje VMP u promet i nadležno tijelo o namjeri uvoza. U slučaju VMP za koje nije izdano odobrenje za stavljanje VMP u promet u skladu s posebnim propisom^[29]²⁸, obavješćivanje nadležnog tijela neće utjecati na dodatne posebno propisane postupke.

7) Nositelj odobrenja iz stavka 1. ovoga članka mora na zahtjev nadležnog tijela dostaviti sve podatke koji se odnose na opseg prodaje VMP i sve podatke kojima raspolaže, koji se odnose na opseg propisivanja VMP.

Članak 62.

1) Promet VMP na malo obavlja se na temelju odobrenja iz članka 62. stavka 2. Zakona o veterinarsko-medicinskim proizvodima.

2) Nositelj odobrenja iz stavka 1. ovoga članka mora voditi evidenciju o prometu VMP na malo koji se izdaju samo na recept, a ti podaci se moraju bilježiti za svaku ulaznu i izlaznu transakciju:

(a) datum;

(b) točan identitet VMP;

(c) broj serije VMP;

(d) zaprimljenu ili isporučenu količinu;

(e) ime i adresu dobavljača ili primatelja;

(f) ako je potrebno, ime i adresu veterinara koji je propisao VMP i kopiju recepta.

Najmanje jednom godišnje revidiraju se ulazni i izlazni podaci te uspoređuju sa zalihama na skladištu i evidentiraju odstupanja.

Evidencija mora biti dostupna nadležnom tijelu za inspekciju tijekom razdoblja od pet godina.

3) Nositelj odobrenja iz stavka 1. ovoga članka mora na zahtjev nadležnog tijela dostaviti sve podatke koji se odnose na opseg prodaje VMP i sve podatke kojima raspolaže, koji se odnose na opseg propisivanja VMP.

Članak 63.

1) Ne dovodeći u pitanje strože odredbe posebnih propisa koji se odnose na izdavanje VMP u svrhu zaštite zdravlja ljudi i životinja, veterinarski recept je obvezan za izdavanje:

1.1. medicinskih proizvoda koji podliježu službenim ograničenjima za isporuku ili uporabu, kao što su:

– ograničenja koja su rezultat primjene relevantnih konvencija Ujedinjenih naroda o narkoticima i psihotropnim tvarima,

– ograničenja za uporabu VMP koja proizlaze iz posebnih propisa;

1.2. VMP za životinje koje se koriste za proizvodnju hrane.

1.3. Nadležno tijelo može odobriti izuzetke od navedenih zahtjeva u posebnom postupku.

2. medicinskih proizvoda za koje veterinar mora poduzeti posebne mjere opreza kako bi se izbjegao nepotrebn rizik za:

– ciljne vrste,

– osobe koje medicinske proizvode primjenjuju na životinjama,

– okoliš;

3. medicinskih proizvoda koji su namijenjeni liječenju patoloških procesa za koje je nužno postavljanje prethodne točne dijagnoze ili čija uporaba može izazvati učinke koji sprječavaju ili utječu na naknadno dijagnosticiranje ili terapijske mjere;

4. galenskih pripravaka namijenjenih životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane.

2) U slučaju VMP koji se izdaju na recept, propisana i isporučena količina mora biti ograničena na najmanju količinu potrebnu za liječenje ili za terapiju.

3) Recept je obvezan za VMP koji sadržavaju djelatne tvari koje su manje od pet godina odobrene za uporabu u VMP.

Članak 64.

1) VMP ili tvari koje se mogu uporabljivati kao VMP koji imaju anabolična, protuzarazna, antiparazitska, protuupalna, hormonalna ili psihotropna svojstva mogu posjedovati ili nadzirati samo ovlaštene osobe

2) Nadležno tijelo vodi upisnik proizvođača i trgovaca koji imaju odobrenje za posjedovanje djelatnih tvari koje se mogu koristiti u proizvodnji VMP, a koje imaju svojstva navedena u stavku 1 ovoga članka. Navedene osobe moraju voditi evidenciju o svakoj trgovini tvarima koje se mogu koristiti u proizvodnji VMP, te je osigurati nadležnom tijelu za inspekciju najmanje tri godine.

Članak 65.

1) Vlasnici ili posjednici životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, tijekom pet godina nakon primjene VMP moraju osigurati dokaz o kupovini, posjedovanju i primjeni VMP na životinjama, uključujući i životinje koje su zaklane tijekom petogodišnjeg razdoblja.

2) Osobe iz stavka 1. ovoga članka moraju voditi evidencije koja sadrži najmanje sljedeće podatke:

(a) datum primjene VMP;

(b) naziv VMP;

(c) količina;

(d) ime i adresa dobavljača VMP;

(e) identifikacijske oznake liječenih životinja.

Članak 66.

Iznimno od odredaba članka 9. i ne dovodeći u pitanje odredbe članka 63. ovoga Pravilnika, veterinari koji pružaju usluge u Republici Hrvatskoj, a nakon pristupanja Republike Hrvatske Europskoj uniji, u državi članici, mogu sa sobom uzeti i primijeniti na životinjama male količine VMP koje ne prelaze dnevne količine, uz iznimku imunoloških VMP koji nisu odobreni za uporabu u Republici Hrvatskoj pod uvjetom da je udovoljeno sljedećim uvjetima:

(a) da su odobrenja za stavljanje VMP u promet u skladu sa člancima 5., 7. i 8. ovoga Pravilnika, izdala nadležna tijela države članice u kojoj veterinar ima poslovni nastan;

(b) da VMP veterinar prevozi u originalnom pakovanju;

(c) da VMP namijenjeni primjeni na životinjama od kojih se proizvodi hrana imaju isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari kao i VMP koji su odobreni u skladu sa člancima 5., 7. i 8. ovoga Pravilnika u Republici Hrvatskoj;

(d) da je veterinar koji pruža usluge u Republici Hrvatskoj dobro upoznat s dobrom veterinarskom praksom u Republici Hrvatskoj i da poštuje navedenu karenciju za odnosni VMP, 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 neće opskrbljivati VMP vlasnika ili posjednika životinja liječenih u Republici Hrvatskoj, osim ako je to dopušteno posebnim propisom. U navedenom slučaju veterinar može samo u tom slučaju i samo za životinje koje liječi isporučiti najmanju količinu VMP koje su nužne za izlječenje odnosne životinje;

(f) veterinar mora voditi evidenciju o liječenim životinjama, dijagnozi, primijenjenim VMP, primijenjenim dozama, trajanju liječenja i karencijama. Ova evidencija mora biti dostupna za inspekciju nadležnom tijelu najmanje 5 godina;

(g) izbor i količina VMP koje veterinar može ponijeti sa sobom ne smije prelaziti uobičajene dnevne potrebe dobre veterinarske prakse.

Članak 67.

1) U nedostatku posebnih propisa o uporabi imunoloških VMP za iskorjenjivanje ili suzbijanje bolesti životinja, nadležno tijelo može zabraniti proizvodnju, uvoz, posjedovanje, prodaju, isporuku i/ili uporabu imunoloških VMP na cijelom ili dijelu svog područja ukoliko se utvrdi:

(a) da bi primjena VMP na životinje 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 VMP namijenjen kako bi se razvio imunitet uglavnom ne postoji na području Republike Hrvatske.

2) Nadležno tijelo iz razloga navedenih u stavku 1. ovoga članka može odbiti izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet u skladu s decentraliziranim postupkom propisanim Glavom III. Poglavljem IV. ovoga Pravilnika;

3) Nadležna tijela obavještava Europsku komisiju o svim slučajevima na koje se primjenjuju odredbe stavka 1. ovoga članka.

Glava VII. FARMAKOVIGILANCIJA

Članak 68.

Nadležno tijelo potiče prijavljivanje sumnje na nuspojave VMP nadležnom tijelu.

Članak 69.

1) Uzimajući u obzir dobivene podatke o sumnji na nuspojavu na VMP pod uobičajenim uvjetima uporabe, nadležno tijelo primjenjuje sustav farmakovigilancije kako bi se osiguralo donošenje odgovarajućih odluka o odobrenim VMP. Navedeni sustav se koristi za prikupljanje podataka koji su korisni za nadzor VMP, s posebnim naglaskom na nuspojave u životinja i ljudi povezane s uporabom VMP kao i znanstvenu ocjenu tih podataka.

2) Odgovarajući podaci prikupljeni unutar sustava farmakovigilancije dostavljaju se državama članicama i EMEA-i. Podaci se unose u bazu podataka navedenu u članku 57. stavku 1. točki (k) posebnog propisa^[30]29 i osigurava se njihova trajna dostupnost državama članicama i javnosti, bez odlaganja.

3) Podaci se uspoređuju s raspoloživim podacima o prodaji i prepisivanju VMP.

4) Sustav farmakovigilancije uzima u obzir sve raspoložive podatke koji se odnose na izostajanje očekivane djelotvornosti, neodobrene indikacije (engl. *off-label*), ispitivanje karencije i moguće ekološke probleme koji se mogu pojaviti zbog uporabe VMP i koji se tumače u skladu sa smjernicama Europske komisije (u daljnjem tekstu: smjernice) ^[31]****, a koji bi mogli utjecati na vrednovanje odnosa koristi i rizika.

Članak 70.

Nadležno tijelo kontrolira upravljanje sredstvima za aktivnosti povezane s farmakovigilancijom, funkcioniranje komunikacijskih mreža i nadzor nad tržištem, kako bi im se zajamčila neovisnost.

Članak 71.

1) Nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet mora stalno imati na raspolaganju stručnu osobu koja je odgovorna za farmakovigilanciju.

2) Odgovorna osoba iz stavka 1. ovoga članka mora imati prebivalište u Republici Hrvatskoj, a nakon pristupanja Republike Hrvatske Europskoj uniji, ima prebivalište u Europskoj uniji i odgovorna je za sljedeće:

(a) uspostavu i održavanje sustava koji jamči da se svi podaci o sumnji na nuspojavu koji se prijavljuju nositelju odobrenja, kao i njihovim predstavnicima, sakupljaju i uspoređuju kako bi bili dostupni na jednom mjestu;

(b) sastavljanje izvješća za nadležna tijela na koje se odnosi članak 72. ovoga Pravilnika, u skladu sa smjernicama[32]****;

(c) osiguravanje da se bilo koji zahtjev nadležnog tijela za dostavljanje dodatnih podataka nužnih za vrednovanje odnosa koristi i rizika od VMP u potpunosti i odmah zadovolji, uključujući i podatke o opsegu prodaje ili propisivanja VMP;

(d) dostavljanje nadležnom tijelu svih drugih podataka važnih za vrednovanje odnosa koristi i rizika za VMP, uključujući i podatke o studiji o praćenju nakon stavljanja VMP u promet.

Članak 72.

1) Nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet mora voditi detaljnu evidenciju o svim sumnjama na nuspojave koje se javljaju u Republici Hrvatskoj, Europskoj uniji ili u trećoj državi.

2) Osim u izuzetnim okolnostima, nuspojave iz stavka ovoga članka mora prijaviti elektronskim putem u obliku izvješća u skladu sa smjernicama****.

3) Nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet mora zabilježiti sve sumnje na ozbiljne nuspojave i nuspojave u ljudi koje su povezane s VMP:

(a) za koje je saznao i,

(b) za koje se opravdano može pretpostaviti da su mu poznate, te ih odmah prijaviti nadležnom tijelu, a najkasnije u roku od 15 dana od zaprimanja obavijesti.

4) Nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet mora osigurati da se sve sumnje na ozbiljne neočekivane nuspojave i nuspojave u ljudi koje su povezane s VMP kao i svaka sumnja na prenošenje putem VMP bilo kojeg zaraznog uzročnika, koje su se pojavile na području treće države, odmah prijave u skladu sa smjernicama****, kako bi bile dostupne EMEA-i i nadležnim tijelima država članica u kojima je VMP odobren, a najkasnije u roku od 15 dana od zaprimanja obavijesti.

5) Iznimno od odredaba stavaka 3. i 4. ovoga članka, u slučaju VMP na koje se primjenjuje poseban propis30[33]i na koje se primjenjuju postupci izdavanja odobrenja u skladu s člankom 36. ovoga Pravilnika[34]*, nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet mora dodatno osigurati da se sve sumnje na ozbiljne nuspojave i nuspojave u ljudi koje se javljaju u Europskoj uniji prijave na način da budu dostupne referentnoj državi članici ili nadležnom tijelu određenom da bude referentna država članica. Referentna država članica mora preuzeti odgovornost za analiziranje i praćenje svih tih nuspojava.

6) Ukoliko nisu utvrđeni drugi zahtjevi kao uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet ili kao što je navedeno u smjernicama[35]****, nadležnom tijelu dostavljaju se izvješća o svim nuspojavama u obliku periodičnog izvješća o neškodljivosti, odmah po zaprimanju zahtjeva ili najmanje svakih šest mjeseci nakon odobravanja, do stavljanja na tržište. Periodična izvješća o neškodljivosti dostavljaju se odmah po zaprimljenom zahtjevu ili najmanje svakih šest mjeseci tijekom prve dvije godine od prvog stavljanja na tržište i jednom godišnje tijekom iduće dvije godine. Nakon toga, izvješća mora podnositi u razmacima od tri godine, ili odmah po zaprimanju zahtjeva. Periodična izvješća o neškodljivosti moraju sadržavati znanstveno vrednovanje omjera rizika i koristi za VMP.

7) Nakon izdavanja odobrenja za stavljanje VMP u promet, nositelj odobrenja može zatražiti izmjenu razdoblja navedenih u stavku 5. ovog članka u skladu s posebnim propisom[36]31.

8) Nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet ne smije za svoj odobreni VMP priopćavati podatke koji se odnose na farmakovigilanciju, a da o njima prethodno ili istovremeno ne obavijesti nadležno tijelo. Nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet mora osigurati da ti podaci budu objektivno prikazani i ne dovode u zabludu.

9) Kazne za postupanje protivno odredbama koje se odnose na farmakovigilanciju propisane su Zakonom o veterinarsko-medicinskim proizvodima.

Članak 73.

1) Uspostava elektronske mreže za obradu podataka kako bi se olakšala razmjena podataka o farmakovigilanciji koji se odnose na stavljanje VMP u promet na području Europske unije propisana je člankom 65. stavkom 7. Zakona o veterinarsko-medicinskim proizvodima.

2) Pri korištenju mreže iz stavka 1. ovoga članka nadležno tijelo osigurava da izvješća o sumnji na ozbiljne nuspojave i nuspojave u ljudi koje su se pojavile na području budu, u skladu sa smjernicama****, odmah dostupne EMEA-i i državama članicama, a svakako najkasnije u roku od 15 kalendarskih dana od zaprimanja obavijesti o njima.

3) Izvješća o sumnjama na ozbiljne nuspojave i nuspojave u ljudi odmah se dostave nositelju odobrenja za stavljanje VMP u promet, a najkasnije u roku od 15 dana od zaprimanja obavijesti.

Članak 74.

Poduzimanje hitnih mjera propisano je člankom 66. Zakona o veterinarsko-medicinskim proizvodima.

Glava VIII. NADZOR I SANKCIJE

Članak 75.

1) Sustavnim nadzorom i ako je potrebno, nenajavljenim inspekcijama, ako je potrebno, zahtjevom da Službeni medicinski kontrolni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu izvrši ispitivanja na uzorcima, nadležno tijelo provjerava usklađenost sa zahtjevima koji se odnose na VMP.

2) Nadležno tijelo može provesti i nenajavljenu inspekciju pogona proizvođača djelatnih tvari koje se koriste kao polazne tvari za VMP te poslovnih prostora nositelja odobrenja za stavljanje VMP u promet, uvijek kad smatra da postoje razlozi za sumnju na postupanje protivno odredbama ovoga Pravilnika.

3) Nadležno tijelo provodi inspekciju pogona proizvođača polaznog materijala na zahtjev samog proizvođača.

4) Inspekcije obavlja ovlaštteni predstavnik nadležnog tijela koji ima ovlasti:

(a) pregledati objekte za proizvodnju ili prodaju i sve laboratorije kojima je nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet povjerio provođenja kontrolnih ispitivanja u skladu s člankom 28. ovoga Pravilnika;

(b) uzimati uzorke, uključujući i one za neovisnu analizu koju će izvršiti Službeni medicinski kontrolni laboratorij ili laboratorij koji je za tu svrhu odredilo nadležno tijelo;

(c) pregledati sve dokumente koji su predmet inspekcije;

(d) pregledati poslovne prostore, evidencije i dokumente nositelja odobrenja za stavljanje VMP u promet ili svih tvrtki koje obavljaju poslove opisane u Glavi VII. ovoga Pravilnika, a posebice u članku 67. i 68. ovoga Pravilnika, u ime nositelja odobrenja za stavljanje VMP u promet.

5) Proizvodni procesi koji se koriste u proizvodnji imunoloških VMP budu u cijelosti validirani te da je zajamčena podudarnost svih serija.

6) Ovlaštteni predstavnik nadležnog tijela podnosi izvješće o provedenoj inspekciji iz stavka 1. ovoga članka, o usklađenosti s načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse. ili prema potrebi sa zahtjevima navedenima u Glavi VII. ovoga Pravilnika. Sa sadržajem tih izvješća mora se upoznati proizvođač ili nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet.

7) U roku od 90 dana od provođenja inspekcije iz stavka 1. ovoga članka, na zahtjev proizvođača nadležno tijelo izdaje potvrdu o dobroj proizvođačkoj praksi ako je inspekcijom utvrđena sukladnost sa načelima i smjernicama o dobroj proizvođačkoj praksi.

8) U slučaju da se inspekcija provodi na zahtjev Europske farmakopeje, prema potrebi će se izdati potvrda o usklađenosti s monografijom.

9) Podaci o izdanim potvrdama o dobroj proizvođačkoj praksi unose se u bazu podataka Europske unije kojom upravlja EMEA.

10) U bazu podataka iz stavka 6. ovoga članka upisuju se i podaci o utvrđenim nesukladnostima.

Članak 76.

1) Nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet i prema potrebi, nositelj odobrenja za proizvodnju VMP nadležnom tijelu podnose dokaz o obavljenim ispitivanjima VMP i/ili na sastojcima i međuproizvodima proizvodnog procesa u skladu s metodama utvrđenima u odobrenju za stavljanje u promet.

2) Za potrebe primjene stavka 1. ovoga članka nositelj odobrenja za stavljanje imunoloških VMP u promet nadležnom tijelu na zahtjev mora dostaviti, u skladu s

člankom 51. ovoga Pravilnika preslike svih izvješća o kontroli koje je potpisala stručna osoba.

3) Nositelj odobrenja za stavljanje imunoloških VMP u promet na zalihi mora imati odgovarajući broj reprezentativnih uzoraka svake serije VMP, najmanje do isteka roka valjanosti te ih na zahtjev nadležnog tijela stavlja na raspolaganje.

Članak 77.

1) Zbog zaštite zdravlja ljudi i životinja, nositelj odobrenja za stavljanje imunoloških VMP u promet, na zahtjev nadležnog tijela, mora dostaviti Službenom medicinskom kontrolnom laboratoriju uzorke serija imunoloških VMP i/ili VMP u rasutom stanju radi kontrole prije stavljanja proizvoda u promet.

2) Na zahtjev nadležnog tijela, nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet mora uz uzorke iz stavka 1. ovoga članka odmah dostaviti i izvješća o kontroli navedena u članku 76. stavku 2. ovoga Pravilnika.

3) Nadležno tijelo obavještava države članice u kojima je VMP odobren za stavljanje u promet, kao i [Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb \(EDQM&HealthCare\)](#) – *engl. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*) o namjeri da izvrši kontrolu odnosne serije ili serija.

4) Nakon dostave izvješća o kontroli iz članka 76. stavka 2. ovoga Pravilnika, laboratorij odgovoran za kontrolu ponavlja na dostavljenim uzorcima sva ispitivanja koja je proizvođač izvršio na gotovom VMP sukladno s odobrenjem za stavljanje VMP u promet

Ispitivanja koja laboratorij mora ponoviti u svrhu kontrole, ograničava se na opravdana ispitivanja, pod uvjetom da se s navedenim slože sve odnosne države članice, i prema potrebi Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova.

Za imunološke VMP odobrene temeljem posebnog propisa^[37]³², ispitivanja koja se moraju ponoviti ograničavaju se uz suglasnost EMEA-e, mogu se smanjiti.

Rezultati ispitivanja priznaju se u svim odnosnim državama članicama.

5) Kontrola se obavlja u roku od 60 dana od zaprimanja uzoraka, osim ako se Europska komisija ne obavijesti da je za obavljanje ispitivanja nužno dulje razdoblje.

6) Nadležno tijelo u navedenom roku, o rezultatima ispitivanja obavještava odnosne države članice, Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova, nositelja odobrenja za stavljanje VMP u promet i, prema potrebi, proizvođača.

7) Ukoliko nadležno tijelo utvrdi da serija VMP nije u skladu s kontrolnim izvješćem proizvođača ili specifikacijama u skladu s odobrenjem za stavljanje VMP u promet, poduzima nužne mjere protiv nositelja odobrenja za stavljanje VMP u promet, i prema potrebi proizvođača, te o navedenom obavještava države članice u kojima je VMP odobren.

Članak 78.

Nadležno tijelo ukida odobrenje za stavljanje VMP u promet u slučajevima iz članka 42. stavka 1. Zakona o veterinarsko-medicinskim proizvodima.

Članak 79.

1) Ne dovodeći u pitanje odredbe članka 78. ovoga Pravilnika, VMP se povlači iz prometa u skladu s člankom 59. stavkom 2. Zakona o veterinarsko-medicinskim proizvodima te ukoliko:

– preporučena karenција ne osigurava da hrana dobivena od tretiranih životinja ne sadrži rezidue koje bi mogle biti štetne za zdravlje ljudi

– kontrolna ispitivanja navedena u članku 76. stavku 1. ovoga Pravilnika nisu provedena.

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

Članak 80.

1) Nadležno tijelo ukida odobrenje za stavljanje VMP u promet za kategorije pripravaka ili za sve pripravke ukoliko više ne udovoljavaju zahtjevima iz članka 41. ovoga Pravilnika.

2) Nadležno tijelo uz mjere iz članka 79. ovoga Pravilnika može obustaviti proizvodnju ili uvoz VMP iz trećih država ili ukinuti odobrenje za proizvodnju VMP za kategorije pripravaka ili za sve pripravke ukoliko više ne udovoljavaju zahtjevima u odnosu na proizvodnju ili uvoz iz trećih država.

3) Dozvoljeno je oglašavanje VMP u skladu sa Zakonom o VMP.

Članak 81.

Odredbe ove Glave primjenjuju se na homeopatske VMP.

Članak 82.

Veterinar i liječnik obvezni su nadležnom tijelu prijavljivati nuspojave VMP u skladu s odredbama Zakona o veterinarsko-medicinskim proizvodima.

Glava X. OPĆE ODREDBE

Članak 83.

Nadležno tijelo poduzima sve nužne mjere kako bi se zajamčilo da se razmjenjuju odgovarajući podaci, posebice oni koji se odnose na udovoljavanje zahtjevima za izdavanje odobrenja iz članka 40. ovoga Pravilnika, za izdavanje potvrde iz članka 80. stavka 7. ovoga Pravilnika, i za izdavanje odobrenja za stavljanje proizvoda u promet.

Ako je zahtjev opravdan, nadležno tijelo odmah dostavlja izvješća navedena u članku 75. stavku 6. ovoga Pravilnika, nadležnim tijelima države članice.

Činjenice do kojih se došlo nakon inspekcije iz članka 75. stavka 1. ovoga Pravilnika, koju su proveli inspektori odnosne države članice, važe za područje cijele Europske unije.

Iznimno, ako nadležno tijelo nije u mogućnosti zbog ozbiljnih razloga koji se odnose na zdravlje ljudi ili životinja prihvatiti činjenice inspekcije iz članka 75. stavka 1. ovoga Pravilnika mora odmah obavijestiti Europsku komisiju i EMEA-u.

Članak 84.

1) Nadležno tijelo poduzima odgovarajuće mjere kako bi se osiguralo da EMEA bude odmah obaviještena o odlukama o izdavanju odobrenja za stavljanje VMP u promet i o svim odlukama o odbijanju ili ukidanju odobrenja za stavljanje VMP u promet, poništenju odluke o odbijanju ili ukidanju odobrenja za stavljanje VMP u promet, odlukama kojima se zabranjuje isporuka ili povlači medicinski proizvod s tržišta kao i razlozima na kojima se temelje te odluke.

2) Nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet obavezan je odmah obavijestiti nadležno tijelo o svim aktivnostima koje poduzima u odnosu na obustavu prodaje VMP ili povlačenje medicinskog proizvoda iz prometa, kao i o razlozima za navedeni postupak, ako je povezan s djelotvornosti VMP ili zaštitom javnog zdravlja. Nadležno tijelo o navedenom obavještava EMEA-u.

3) Nadležno tijelo osigurava da odgovarajući podaci o mjerama koje su poduzete u skladu sa stavcima 1. i 2. ovoga članka, a koje bi mogle utjecati na zaštitu zdravlja u trećim državama, budu odmah dostavljeni odgovarajućim međunarodnim organizacijama, a preslika EMEA-i.

Članak 85.

Nadležno tijelo dostavlja državama članicama sve podatke koji su nužni da se zajamči kakvoća i neškodljivost homeopatskih VMP koji se proizvode i prodaju unutar Europske unije, a posebice podatke navedene u člancima 83. i 84. ovoga Pravilnika.

Članak 86.

1) Na zahtjev proizvođača ili izvoznika VMP ili tijela treće države uvoznice, nadležno tijelo potvrđuje da je taj proizvođač nositelj odobrenja za proizvodnju VMP. Prilikom izdavanja takvih potvrda, nadležno tijelo mora zadovoljiti sljedeće uvjete:

(a) moraju uzeti u obzir odluke Svjetske zdravstvene organizacije koje su na snazi;

(b) za VMP namijenjene izvozu koji su već odobreni na njihovom području, mora dostaviti sažetak opisa svojstava medicinskog proizvoda koji je odobren u skladu sa člankom 25. ovoga Pravilnika ili u nedostatku istog, istovrijedni dokument.

2) Ako proizvođač ne posjeduje odobrenje za stavljanje VMP u promet mora nadležnom tijelu dostaviti izjavu u kojoj se navodi zašto takvo odobrenje nije izdano.

Članak 87.

Akti nadležnog tijela doneseni u provođenju ovoga Pravilnika, moraju biti obrazloženi, sadržavati uputu o pravnom lijeku te javno dostupni.

Članak 88.

Nije dopuštena proizvodnja hrane od pokusnih životinja, osim ako nadležno tijelo nije odredilo razdoblje odgovarajuće karencije, i to:

(a) najmanje ono utvrđeno u članku 11. stavku 5. ovoga Pravilnika, uključujući, ako je nužno, i faktor neškodljivosti koji ukazuje na prirodu tvari koja se ispituje; ili

(b) ako su određene maksimalne granice za rezidue u skladu s Pravilnika o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla^[38]33 mora osigurati postupanje u skladu s propisanim.

Članak 89.

Zbrinjavanje neiskorištenih ili VMP kojima je istekao rok valjanosti mora se provoditi u skladu s posebnim propisom.

Glava XI.

PRIJELAZNE I ZAVRŠNE ODREDBE

Članak 90.

Prilog je tiskan u dodatku ovoga Pravilnika i čine njegov sastavni dio.

Članak 91.

Odredbe članka 8. stavka 3., članka 40. stavka 3., članka 51. stavka 1. točke (b) ovoga Pravilnika primjenjuju se i na države članice do dana pristupanja Republike Hrvatske u članstvo Europske unije.

Članak 92.

Danom stupanja na snagu ovoga Pravilnika prestaju važiti odredbe: Pravilnika o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje u promet gotovog veterinarskog lijeka, ljekovitog dodatka i veterinarsko-medicinskog proizvoda (»Narodne novine« 142/2003) i Pravilnika o načinu provjere kakvoće veterinarskog lijeka, ljekovitog dodatka i veterinarsko-medicinskog proizvoda, te o načinu njihova čuvanja i vođenja očevidnika o provedenoj provjeri kakvoće (»Narodne novine« 148/1999).

Članak 93.

1) Ovaj Pravilnik stupa na snagu 1. srpnja 2009. godine.

2) Iznimno od stavka 1. ovoga članka odredbe:

– članka 32. stavka 3., članka 61. stavka 7., članka 62. stavka 3. stupaju na snagu osmoga dana od dana objave u »Narodnim novinama«,

– članka 8. stavka 2., članka 13. stavka 4., članka 20. stavka 4., članka 25. stavka 2. i 3., članka 26., članka 29. stavaka 1., 3. i 6, Glave III. Poglavlja IV., članka 40. stavka 5., članka 51. stavaka 2. i 3., članka 57. stavka 2. točke (j), članka 63. stavka 1. točke 1.3., članka 66., članka 67. stavka 3., članka 69. stavka 4., članka 71. stavka 2. točke (b), članka 72. stavaka 2., 4., 5. i 6., članka 73. stavka 2., članka 75. stavaka 8., 9. i 10., članka 77., članka 83., članka 84. stavaka 1. i 3., Priloga točaka 1.1. i 2.1. te Priloga Glave I. Dijela 2. Odjeljka D alineje druge ovoga Pravilnika stupaju na snagu danom pristupanja Republike Hrvatske u članstvo Europske unije.

Klasa: 011-02/09-01/33

Urbroj: 525-6-09-1

Zagreb, 25. veljače 2009.

Ministar
mr. sc. Božidar Pankrećić, v. r.

PRILOG

ZAHTJEVI I ANALITIČKI PROTOKOL, ZA ISPITIVANJE NEŠKODLJIVOSTI TE KLINIČKA I PREDKLINIČKA ISPITIVANJA VMP

UVOD

1. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP mora uz zahtjev dostaviti priloge i dokumente u skladu s člankom 12. i člankom 13. stavkom 1. ovoga Pravilnika i u skladu sa zahtjevima utvrđenim ovim Prilogom.

1.1. Podnositelj zahtjeva pri podnošenju zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet mora uvažavati upute iznesene u »Obavijesti podnositeljima zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje veterinarskih lijekova u promet u državama članicama Europske unije« koju izdaje Europska komisija i koja su objavljena u »Pravilima o lijekovima u Europskoj uniji«, svezak V: Veterinarski lijekovi.

2. Pri sastavljanju dokumentacije koja se prilaže zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet podnositelji zahtjeva moraju slijediti upute koje se odnose na kakvoću, neškodljivost i djelotvornost VMP.

2.1. Upute iz točke 2. ovoga Pravilnika objavljuje Europska komisija u Pravilima o lijekovima u Europskoj uniji.

3. Zahtjevu se moraju priložiti svi podaci koji su bitni za ocjenjivanje odnosnog VMP, bez obzira jesu li povoljni ili nepovoljni za proizvod. Naročito se moraju navesti sve bitne pojedinosti o svakom nepotpunom ili nezavršenom ispitivanju ili pokusu koji se odnosi na VMP. Nakon izdavanja odobrenja za stavljanje VMP 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.

Sva ispitivanja na životinjama obavljaju se u skladu s Pravilnikom o uvjetima držanja pokusnih životinja, posebnim uvjetima za nastambe i vrstama pokusa (»Narodne novine«, broj 176/04)[\[39\]](#)33.

Glava I.

ZAHTJEVI KOJI SE ODOSE NA VMP, ISKLJUČUJUĆI IMUNOLOŠKE VMP

Dio 1.

SAŽETAK DOKUMENTACIJE

A. ADMINISTRATIVNI PODACI

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

Mora se 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 odnosno VMP u skladu s člankom 40. ovoga Pravilnika, kao i popis zemalja u kojima je VMP odobren za promet, preslike svih sažetaka opisa svojstava proizvoda u skladu s člankom 18. ovoga Pravilnika, koji su odobrile države članice te popis zemalja u kojima je podnesen zahtjev.

B. SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA

Podnositelj zahtjeva mora dostaviti sažetak opisa svojstava proizvoda u skladu s člankom 14. ovoga Pravilnika.

Podnositelj zahtjeva mora dostaviti jedan ili više uzoraka ili primjeraka vanjskog i unutarnjeg pakiranja u kojemu će se VMP prodavati te upute za uporabu ako se zahtijevaju.

C. izvješća stručnjaka

U skladu s člankom 19. stavcima 2. i 3. ovoga Pravilnika, moraju se dostaviti izvješća stručnjaka o analitičkoj, farmakološko-toksikološkoj i kliničkoj dokumentaciji te dokumentaciji o reziduama.

Svako izvješće stručnjaka mora sadržavati kritičku ocjenu različitih ispitivanja i/ili pokusa koji su provedeni u skladu s ovim Pravilnikom i u njemu moraju biti izneseni svi podaci bitni za tu ocjenu. Stručnjak mora dati svoje mišljenje o tome jesu li dostavljena dovoljna jamstva što se tiče kakvoće, neškodljivosti i djelotvornosti odnosno proizvoda. Sažetak koji samo nabraja činjenice nije valjan.

Izvješće stručnjaka mora sadržavati dodatak sa sažetkom svih bitnih podataka koji, ako je moguće, moraju biti tablično ili grafički prikazani. Izvješće stručnjaka i sažeci se moraju precizno pozivati 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 VMP

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

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

A. POJEDINOSTI O KVALITATIVNOM I KVANTITATIVNOM SASTAVU VMP

Pojedinosti i dokumenti koji se u skladu s člankom 12. stavkom 4. točkom (c) moraju priložiti zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet dostavljaju se u skladu sa sljedećim zahtjevima.

1. Pojedinosti o kvalitativnom sastavu

Izraz »pojedinosti o kvalitativnom sastavu« svih sastojaka medicinskih proizvoda podrazumijeva navođenje ili opis:

- djelatne/djelatnih tvari,
- pomoćnih sastojaka, bez obzira na njihovu vrstu ili uporabljenu količinu, uključujući bojila, konzervanse, adjuvansa, stabilizatore, zgušnjivače, emulgatore, pojačivače okusa, arome itd.,
- sastojaka ovojnice medicinskih proizvoda (kapsula, želatinskih kapsula itd.) koje životinje gutaju ili im se daju na neki drugi način.

Navedeni podaci moraju se dopuniti svim bitnim podacima o spremniku (bočica, kutija, vrećica i drugo) i, prema potrebi, o načinu zatvaranja spremnika zajedno s podacima o medicinskom proizvodu (priboru) pomoću kojega će se VMP primjenjivati ili davati i koji će se isporučivati zajedno s VMP.

2. Ne dovodeći u pitanje primjenu odredbe članka 12. stavka 4. točke (c) ovoga Pravilnika ◆?uobičajena terminologija? koja se upotrebljava pri opisu sastojaka VMP podrazumijeva:

- kod tvari koje se nalaze u Europskoj farmakopeji ili, ako to nije slučaj, u hrvatskoj farmakopeji ili farmakopeji države članice, glavni naslov odnosno monografije s pozivom na navedenu farmakopeju,
- kod ostalih tvari, međunarodno nezaštićeno ime preporučeno od strane Svjetske zdravstvene organizacije (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? u skladu s posebnim propisom [\[40\]](#)³⁴.

3. Pojedinosti o kvantitativnom sastavu

3.1. Kako bi se dale ◆?pojedinosti o kvantitativnom sastavu? svih djelatnih tvari u VMP, ovisno o odnosnom farmaceutskom obliku, mora se navesti masa 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. Ukoliko postoji međunarodna jedinica biološke aktivnosti koju je definirala Svjetska zdravstvena organizacija, ista se mora upotrebljavati. Ukoliko nije definirana međunarodna jedinica, jedinice biološke aktivnosti izražavaju se tako da daju nedvosmisleni informaciju o aktivnosti tvari.

Kad god je to moguće, mora se navesti biološka aktivnost po jedinici mase.

Navedene podatke mora 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 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 odmjereojoj 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 VMP koji sadrže djelatnu tvar za koju se prvi put podnosi zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj, količinski sastav za djelatnu tvar u obliku soli ili hidrata mora se sustavno izražavati masom aktivnog dijela ili dijelova molekule. Svi naknadno odobreni VMP moraju imati na isti način izražen količinski sastav za istu djelatnu tvar.

4. Razvoj farmaceutskog proizvoda

Mora se objasniti izbor sastava, sastojaka i spremnika te predviđenu ulogu pomoćnih sastojaka u gotovom proizvodu. Objašnjenje se mora potkrijepiti znanstvenim podacima o razvoju farmaceutskog razvoju proizvoda te navesti i utvrditi istek roka valjanosti

B. OPIS PROIZVODNOG POSTUPKA

Opis proizvodnog postupka koji se u skladu s člankom 12. stavkom 4. točkom (d) ovoga Pravilnika prilaže zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet mora napisati tako da on pruži odgovarajuću sliku o vrsti primijenjenih postupaka.

U tu svrhu mora sadržavati najmanje sljedeće:

- navod o različitim fazama proizvodnje kako bi se moglo ocijeniti može li primijenjeni postupak proizvodnje dovesti do neželjenih promjena sastojaka,
- pojedinosti o mjerama opreza poduzetim radi osiguranja homogenosti VMP, 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 ukoliko to zahtijeva farmaceutski oblik; mora navesti i sve tvari koje se mogu izgubiti tijekom proizvodnje; mora navesti i obrazložiti svako predoziranje,
- navod o svim fazama proizvodnje u kojima se obavlja uzorkovanje za kontrolna ispitivanja tijekom proizvodnje ukoliko drugi podaci iz dokumentacije koja je priložena zahtjevu pokazuju da su takva ispitivanja potrebna za provjeru kakvoće gotovoga 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 POLAZNIH MATERIJALA

1. U smislu ovoga stavka polazni materijal su svi sastojci VMP i prema potrebi, sastav njegovog spremnika, kako je to navedeno u Odjeljku A točki 1. ovoga Dijela.

U slučaju:

– djelatne tvari koja nije opisana u Europskoj farmakopeji ili hrvatskom farmakopejom ili farmakopejama država članica,

– djelatne tvari koja je opisana u Europskoj farmakopeji ili u farmakopeji Republike Hrvatske ili država članica ako se priprema prema metodi koja bi mogla dovesti do onečišćenja nastalih u proizvodnji, a koja nisu navedena u monografiji farmakopeje i čija se kakvoća ne može na odgovarajući način kontrolirati tom monografijom,

– u slučaju djelatne tvari, koju proizvodi osoba različita od podnositelja zahtjeva, podnositelj zahtjeva može dogovoriti da proizvođač djelatne tvari dostavi izravno nadležnom tijelu detaljan opis proizvodnog postupka te podatke o ispitivanju kakvoće tijekom proizvodnje i validaciji postupaka. U navedenom slučaju, proizvođač mora dostaviti podnositelju zahtjeva sve podatke koji bi mu mogli biti potrebni za preuzimanje odgovornosti za VMP. Proizvođač djelatne tvari 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. Nadležnom tijelu se moraju dostaviti dokumenti i detaljni podaci kao prilog zahtjevu za navedenom promjenom.

Podaci i dokumenti koji se sukladno članku 12. stavku 4. točkama (i) i (j) i članku 13. stavku 1. prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP 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 podaci moraju dostaviti u skladu sa sljedećim odredbama.

1.1. Polazni materijali navedeni u farmakopejama

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

Uz Europsku farmakopeju za VMP koji se proizvode na njezinom području poštuje se i hrvatska farmakopeja.

Smatra se da sastojci koji udovoljavaju zahtjevima Europske farmakopeje ili zahtjevima hrvatske/nacionalnih farmakopeje u dostatnoj mjeri ispunjavaju zahtjeve članka 12. stavka 4. točke (i). U tom slučaju, opis analitičkih metoda može se zamijeniti detaljnim upućivanjem na odnosnu farmakopeju.

Ukoliko je polazni materijal koji je naveden u Europskoj farmakopeji ili u hrvatskoj/nacionalnoj farmakopeji 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, boje moraju udovoljavati zahtjevima posebnog propisa [\[41\]](#)35.

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

U slučajevima kada je specifikacija iz monografije Europske farmakopeje ili hrvatske farmakopeje ili farmakopeje država članica nedostatna da osigura kakvoću tvari, nadležna tijela mogu zahtijevati primjereniju specifikaciju od nositelja odobrenja za stavljanje VMP u promet.

Nadležna tijela o tome obavještavaju tijela koja su odgovorna za odnosnu farmakopeju. Imatelj odobrenja za stavljanje VMP u promet dostavlja tijelima odgovornim za tu farmakopeju detaljne podatke o navodnoj nedostatnosti i dodatne specifikacije koje su primijenjene.

Ukoliko polazni materijal nije opisan ni u Europskoj farmakopeji ni u hrvatskoj farmakopeji ili farmakopeji država članica, može se prihvatiti sukladnost s monografijom farmakopeje treće države; u tim slučajevima, podnositelj zahtjeva dostavlja kopiju monografije i, prema potrebi, prilaže rezultate validacije postupaka ispitivanja propisanih tom monografiji te, ako je potrebno, njezin prijevod.

1.2. Polazni materijali koji nisu navedeni u farmakopeji

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

(a) naziv tvari koja udovoljava zahtjevima točke 2. ovoga Odjeljka 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 što se tiče molekulske strukture, ako je to potrebno; mora joj se priložiti i odgovarajući opis postupka sinteze. Ukoliko 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 testova koji se moraju izvoditi rutinski;

(d) ispitivanja za utvrđivanje čistoće opisuju se 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 VMP ili poremetiti analitičke rezultate;

(e) kod složenih tvari biljnog i životinjskog podrijetla, mora razlikovati slučaj u kojemu mnogostruki farmakološki učinci zahtijevaju kemijsku, fizikalnu ili biološku kontrolu glavnih sastojaka i slučaj u kojemu se radi o tvarima koje sadrže jednu ili više skupina sastojaka sličnog djelovanja za koje se može prihvatiti jedna sveobuhvatna metoda ispitivanja;

(f) kod tvari životinjskog podrijetla mora opisati mjere kojima se osigurava odsutnost mogućih patogenih agensa;

(g) sve posebne mjere opreza koje mora poduzeti tijekom čuvanja polaznog materijala i, prema potrebi, mora navesti najdulje 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, bez obzira jesu li one navedene u farmakopejama, mora navesti sljedeće podatke ako oni utječu na bioraspoloživost VMP:

- kristalni oblik i koeficijent topivosti,
- veličina čestica, prema potrebi nakon usitnjavanja,
- stupanj solvatacije,
- koeficijent odvajanja ulje/voda[42]36.

Alineje prva do treća ove točke se ne primjenjuju na tvari koje se rabe samo u otopinama.

2. Ako se u proizvodnji VMP rabe izvorni materijali kao što su mikroorganizmi, tkiva biljnog ili životinjskog podrijetla, stanice ili tjelesne tekućine (uključujući krv) ljudskog ili životinjskog podrijetla, mora opisati i dokumentirati podrijetlo i povijest polaznih materijala.

Opis polaznog 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. Ukoliko se koriste stanične banke, mora pokazati da su svojstva stanica ostale nepromijenjene tijekom i nakon prijenosa u proizvodnju.

2.2. Materijale za presađivanje, stanične banke, skupni uzorci (♦?pulove?) seruma i druge materijale biološkog podrijetla te, prema potrebi, izvorni materijali od kojih se oni dobivaju mora 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, navedeno se mora validirati.

D. POSEBNE MJERE ZA SPRJEČAVANJE PRIJENOSA TRANSMISIVNIH SPONGIFORMNIH ENCEFALOPATIJA (TSE)

Podnositelj zahtjeva mora dokazati da je VMP:

- slobodan od uzročnika TSE.
- proizveden u skladu sa Smjernicama za smanjenje opasnosti od prijenosa uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije preko veterinarsko medicinskih proizvoda i najnovijim dopunama koje je objavila Europska komisija u 7. svesku svoga izdanja »Pravila o lijekovima u Europskoj uniji«.

E. KONTROLA ME♦?UPROIZVODA TIJEKOM PROIZVODNOG POSTUPKA

Podaci i dokumenti koji se sukladno članku 12. stavku 4. točkama (i) i (j) i članku 13. stavku 1.ovoga Pravilnika prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP 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.

Navedenim ispitivanjima se provjerava sukladnost gotovog VMP s formulacijom VMP, ukoliko 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).

Navedeno 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 VMP u promet moraju se popisati sva ispitivanja koja se rutinski izvode na svakoj seriji gotovoga proizvoda. Mora se utvrditi učestalost ispitivanja koji se ne provode rutinski. Moraju se navesti dozvoljene granice odstupanja.

Podaci i dokumenti koji se sukladno članku 12. stavku 4. točkama (i) i (j) i članku 13. stavku 1. ovoga Pravilnika prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet moraju uključivati podatke o kontroli pri otpuštanju serije gotovog proizvoda. Oni se dostavljaju u skladu sa sljedećim zahtjevima:

– Odredbama općih monografija Europske farmakopeje ili ako njih nema, nacionalnih farmakopeja Republike Hrvatske i država članice primjenjuju se na sve proizvode.

– Ako se primjenjuju postupci ispitivanja ili granične vrijednosti koje su drugačije od onih što su navedene u općim monografijama Europske farmakopeje ili, ako njih nema, u nacionalnoj farmakopeji Republike Hrvatske ili 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 odnosni farmaceutski oblik.

1.1. Opća svojstava 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, organoleptičkog svojstava, fizikalna svojstava 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.

Mora detaljno opisati uvjete ispitivanja i, prema potrebi, korištenu opremu/aparaturu te standarde kad god oni nisu navedeni u Europskoj farmakopeji ili u farmakopeji Republike Hrvatske ili država članica; isto vrijedi i za slučajeve kada metode koje propisuju te farmakopeje nisu primjenjive.

Nadalje, za krute farmaceutske oblike koji se moraju primjenjivati oralno mora provesti in vitro studije o oslobađanju i brzini otapanja djelatne/djelatnih tvari; te se studije provode i

ako se radi o drugim načinima primjene, ukoliko nadležno tijelo smatra 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.

Ukoliko 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 što je moguće kasnije u tijeku proizvodnog procesa. Ovo se odstupanje ne smije proširiti na utvrđivanje svojstava odnosnih tvari. Ovaj pojednostavljeni postupak dopunjuje se metodom kvantitativnog određivanja koja nadležnomu tijelu omogućava provjeru sukladnosti medicinskog proizvoda s njegovom specifikacijom nakon njegovog stavljanja u promet.

Ukoliko 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 procesa.

Ukoliko podaci iz Odjeljka B ovoga Dijela pokazu da je pri proizvodnji 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

Ukoliko je potrebno, za pomoćne sastojke mora 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 iz posebnog propisa [\[43\]](#)37.

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 bioraspodjelu djelatne tvari, osim ako se bioraspodjelu jamči drugim odgovarajućim ispitivanjima.

1.4. Ispitivanje neškodljivosti

Pored rezultata toksikološko-farmakoloških ispitivanja koji se prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet, u analitičke podatke mora 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

Podaci i dokumenti koji se sukladno članku 12. stavku 4. točkama (f) i (i) ovoga Pravilnika prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet dostavljaju se u skladu sa sljedećim zahtjevima.

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

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

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

Ukoliko se radi o bočicama koje sadrže više doza, mora dostaviti podatke o stabilnosti koji opravdavaju rok valjanosti bočice nakon prve uporabe.

Ukoliko 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.

Mora navesti najveću prihvatljivu razinu produkata razgradnje po isteku roka valjanosti.

Mora dostaviti studiju/rezultate ispitivanja 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 sukladno članku 12. stavku 4. točki (j) i članku 13. stavku 1. ovoga Pravilnika prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet dostavljaju se u skladu sa zahtjevima navedenima u daljnjem tekstu.

Ispitivanje se mora provoditi sukladno načelima dobre laboratorijske prakse propisanim odredbama Pravilnika o dobroj laboratorijskoj praksi i verifikaciji njene primjene kod ispitivanja veterinarsko-medicinskih proizvoda (»Narodne novine«, broj 69/07)[\[44\]](#)³⁸ i posebnim propisom[\[45\]](#)³⁹.

A. ISPITIVANJE NEŠKODLJIVOSTI

Poglavlje I.

PROVOĐENJE ISPITIVANJA

1. Uvod

Dokumentacija o neškodljivosti mora ukazati na:

1. moguću toksičnost 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 patološkog stanja;
2. moguće štetne učinke koje rezidue VMP, ili tvari koje se nalaze u hrani dobivenoj od liječenih životinja, mogu imati na čovjeka, te koje poteškoće mogu ti ostaci uzrokovati u industrijskoj preradi prehrambenih proizvoda;
3. moguće opasnosti do kojih može doći ako se ljudi izlažu medicinskom proizvodu, primjerice tijekom davanja životinji;
4. moguće opasnosti za okoliš do kojih može doći zbog uporabe medicinskog proizvoda.

Svi rezultati moraju biti pouzdani i moraju vrijediti općenito. Pri razradi eksperimentalnih metoda i ocjenjivanju rezultata mora primjenjivati, kad god je to primjereno, matematičke i statističke postupke. Pored toga, stručnjacima koji provode klinička ispitivanja mora dati podatke o terapijskom potencijalu proizvoda i o opasnostima vezanim uz njegovu uporabu.

U nekim će slučajevima možda biti potrebno ispitati metabolite izvornoga spoja ukoliko oni predstavljaju rezidue.

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

2. Farmakologija

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

Međutim, farmakološka ispitivanja mogu pomoći i u razumijevanju toksikoloških pojava. Pored toga, ukoliko 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 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 služe za dokazivanje akutne toksične učinke tvari te vrijeme potrebno za njihovu pojavu ili remisiju.

Ta se ispitivanja moraju provesti na najmanje dvije vrste sisavaca. Jedna vrsta sisavaca, ako je to prikladno, može se zamijeniti životinjskom vrstom kojoj je 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 životinja. Ako se očekuje da bi osoba koje primjenjuje medicinski proizvod mogla biti znatno izložena, primjerice udisanjem ili preko kože, odnosno putovi 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 valjano validirana, kao i ispitivanja provedena u skladu s utvrđenim međunarodno priznatim smjernicama.

3.2. Toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza imaju za cilj odrediti 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.

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

Ukoliko se radi o tvarima ili medicinskim proizvodima koji su namijenjeni životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, ispitivanje mora provesti na najmanje dvije vrste od kojih jedna ne smiju biti glodavci. Ispitivač mora iznijeti razloge za odabir životinjskih 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 mora odrediti tako da se uoče štetni učinci. Kod najniže doze ne bi se morali javiti nikakvi znakovi toksičnosti.

Ocjena toksičnih učinaka mora se temeljiti na promatranju ponašanja i rasta, na pretragama krvi i fiziološkim ispitivanjima, posebice 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.

Ukoliko 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 životinjskih vrsta

Mora dostaviti detaljne podatke o svim znakovima nepodnošljivosti koji su uočeni tijekom ispitivanja provedenih na ciljnim životinjskim vrstama u skladu sa zahtjevima iz Dijela 4. Poglavlja I. Odjeljka B ove Glave. Mora navesti odnosna ispitivanja doze kod kojih se javila nepodnošljivost te vrste i pasmine životinja na koje se to odnosi. Mora dostaviti i pojedinosti o neočekivanim fiziološkim promjenama.

3.4. Toksičnost na reprodukciju i teratogenost

3.4.1. Ispitivanje utjecaja na reprodukciju

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

Ukoliko se radi o tvarima ili 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 medicinski proizvod koji se ispituje daje se mužjacima ili ženkama u odgovarajuće vrijeme prije parenja. Primjena mora trajati do odbijanja generacije F2. Mora primijeniti najmanje tri različite doze. Najveću dozu mora odrediti tako da štetni učinci budu uočeni. Kod najniže doze ne bi se morali 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

Ukoliko se radi o tvarima ili 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 glodavcima i kuniću. Protokol ispitivanja (broj životinja, doze, vrijeme davanja 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 glodavcima može se kombinirati s ispitivanjem utjecaja na reproduktivske funkcije.

Ukoliko se radi o tvarima ili medicinskim proizvodima koji nisu namijenjeni životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, ispitivanje embriotoksičnih/fetotoksičnih učinaka, uključujući teratogenost, mora provesti na najmanje jednoj vrsti životinja, 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 VMP.

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 će se zahtijevati 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

Ukoliko 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 medicinski proizvod, ili
- ako medicinski proizvod može dospjeti u prehrambene proizvode dobivene od liječenih životinja (intramamarni pripravci).

4. Ostali zahtjevi

4.1. Imunotoksičnost

Ukoliko 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 medicinskih proizvoda na imunološki sustav.

Pri planiranju ispitivanja i ocjeni rezultata mora 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 mora 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 poteškoće koje utječu na tehnološke procese u industrijskoj preradi hrane.

4.3. Opažanja kod ljudi

Mora dostaviti podatke koji pokazuju da li se sastojci VMP koriste kao lijekovi u humanoj medicini; ako je tako, mora 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 VMP, uzimajući pri tom u obzir rezultate ispitivanja iz stručne literature; ukoliko se sami sastojci VMP više ne upotrebljavaju ili se više ne upotrebljavaju kao lijekovi u humanoj medicini, mora navesti razloge.

5. Ekotoksičnost

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

5.2. Procjena ekotoksičnosti obvezna je kod svih zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet, osim kod zahtjeva koji se podnose u skladu s člankom 12. stavkom 4. točkom (j) i člankom 13. stavkom 1. ovoga Pravilnika.

5.3. Procjena se obično obavlja u dvije faze.

U prvoj fazi ispitivač procjenjuje u kojoj mjeri je moguć utjecaj medicinskog proizvoda, njegovih djelatnih tvari ili bitnih metaboliti na okoliš, pri tome uzimajući u obzir:

- ciljne vrste i predloženi način uporabe (primjerice, masovno ili pojedinačno liječenje životinja),
- način primjene 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 te 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 ovim Pravilnikom.

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. posebnog propisa^[46]40 o usklađivanju zakona i drugih propisa o razvrstavanju, pakiranju i označavanju opasnih tvari ili, ako neka završna točka nije na odgovarajući način obuhvaćena tim protokolima, u skladu s drugim međunarodno priznatim protokolima o VMP i/ili djelatnoj tvari/tvarima i/ili izlučenim metabolitima. Broj i vrsta ispitivanja te

mjerila za ocjenu rezultata ovise o stupnju znanstvenih saznanja u vrijeme podnošenja zahtjeva.

Poglavlje II. PODACI I DOKUMENTACIJA

Dokumentacija o ispitivanju neškodljivosti mora uključivati, kao i kod svih znanstvenih radova:

(a) uvod u kojemu se utvrđuje predmet ispitivanja, sa svim potrebnim bibliografskim podacima;

(b) iscrpan opis ispitivane tvari uključujući:

- međunarodno nezaštićeno ime (INN)
- ime u skladu s nomenklaturom Međunarodne unije za čistu i primijenjenu kemiju (IUPAC)
- CAS broj (*engl. Chemical Abstract Service*)
- farmakoterapijsku klasifikaciju
- sinonime i kratice
- strukturnu formulu
- molekulsku formulu
- molekulsku masu
- stupanj čistoće
- kvalitativni i kvantitativni sastav onečišćenja
- 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) iscrpan 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 ostaloga jesu li bile slobodne od specifičnih patogena (*engl. SPF*);

(d) sve dobivene rezultate, bez obzira jesu li povoljni ili nepovoljni. Izvorne podatke mora dovoljno iscrpno opisati kako bi se rezultati mogli kritički ocijeniti neovisno o tumačenju autora. U svrhu pojašnjenja, rezultati se mogu popratiti ilustracijama;

(e) statističku analizu rezultata ukoliko je zahtijeva program ispitivanja, te varijancu unutar podataka.

(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 inkompatibilnostima;

(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 mora 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 (*engl. Acceptable daily intake ADI*);

(h) temeljitu raspravu o svim opasnostima kojima su izložene osobe koje pripremaju 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 VMP predloženim uvjetima uporabe, uz odgovarajuće prijedloge za smanjenje tih opasnosti;

(j) sve podatke potrebne da se stručnjacima koji provode klinička ispitivanja u što je moguće većoj mjeri upoznaju s korisnošću predloženoga proizvoda. Raspravu mora dopuniti prijedlozima vezanim uz popratne pojave i moguće liječenje akutnih toksičnih reakcija u životinja kojima će se taj proizvod davati;

(k) zaključno izvješće stručnjaka u kojemu se iznosi detaljna kritička analiza gore navedenih podataka u skladu sa znanstvenim spoznajama dostupnim u vrijeme podnošenja zahtjeva, zajedno s detaljnim sažetkom svih rezultata ispitivanja bitnih za neškodljivosti te preciznim bibliografskim podacima.

B. ISPITIVANJE REZIDUA

Poglavlje I.

PROVOĐENJE ISPITIVANJA

1. Uvod

U smislu ovoga Pravilnika, rezidue su sve djelatne tvari ili njihovi metaboliti koji ostaju u mesu ili drugim prehranbenim proizvodima dobivenim od životinja kojima se davao odnosni medicinski proizvod.

Ispitivanja rezidua imaju za cilj utvrditi ostaju li rezidue prisutni u prehranbenim proizvodima dobivenim 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 prehranbenih proizvoda.

Za procjenu opasnosti uzrokovane reziduama mora utvrditi jesu li ostaci prisutni u životinjama liječenim pod preporučenim uvjetima uporabe te istražiti učinke tih rezidua.

Ukoliko se radi o VMP namijenjenim životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, dokumentacija o reziduama mora dokazati:

1. u kojoj mjeri i koliko dugo ostaci VMP ili njihovih metabolita ostaju prisutni u tkivima liječenih životinja ili u prehrambenim proizvodima dobivenim od tih životinja;
2. da je u svrhu sprečavanja opasnosti za zdravlje potrošača prehrambenih proizvoda koji potječu od liječenih životinja, ili poteškoća u industrijskoj preradi prehrambenih proizvoda, moguće utvrditi razumne karencije koje se mogu poštovati u stvarnim uvjetima uzgoja;
3. da postoje analitičke metode koje su prikladne za rutinsku uporabu u svrhu provjere poštovanja karencije.

2. Metabolizam i kinetika rezidua

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

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

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

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

Mora opisati raspodjelu medicinskog proizvoda u tijelu ciljne životinje; mora ispitati mogućnost vezanja za bjelancevine plazme ili prijelaz u mlijeko ili jaja te nakupljanje lipofilnih spojeva.

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

2.2. Izlučivanje rezidua

Svrha ovih ispitivanja, kojima se mjeri brzina kojom se ostaci izlučuju iz tijela ciljne životinje nakon zadnje primjene medicinskog proizvoda, je utvrđivanje karencije.

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

3. Rutinska analitička metoda za otkrivanje rezidua

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

Predloženu analitičku metodu mora iscrpno opisati. Ona mora biti validirana i dostatno robusna za primjenu u uobičajenim uvjetima rutinskog praćenja rezidua.

Mora 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 skladu sa znanstvenim i tehničkim saznanjima dostupnim u vrijeme podnošenja zahtjeva.

Poglavlje II. PODACI I DOKUMENTI

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

(a) uvod u kojemu se utvrđuje predmet ispitivanja, sa svim potrebnim bibliografskim podacima;

(b) iscrpan opis medicinskog proizvoda uključujući:

- sastav,
- čistoću,
- identifikaciju serije,
- povezanost s gotovim proizvodom,
- specifično djelovanje i radiočistoća obilježenih tvari,
- položaj obilježenih atoma u molekuli;

(c) iscrpan 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;

(d) sve dobivene rezultate, bez obzira jesu li povoljni ili nepovoljni. Izvorne podatke mora dovoljno iscrpno opisati kako bi se rezultati mogli kritički ocijeniti neovisno o tumačenju autora. Rezultati se mogu popratiti ilustracijama;

(e) statističku analizu rezultata ukoliko 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 odnosna ciljna tkiva, te prijedlozima vezanim uz karencije koje su potrebne kako bi se osiguralo da u hrani

dobivenoj od liječenih životinja ne budu prisutni ostaci koji bi mogli predstavljati opasnost za potrošače;

(g) zaključno izvješće stručnjaka u kojemu se iznosi detaljna kritička analiza gore navedenih podataka u skladu s znanstvenim spoznajama dostupnim u vrijeme podnošenja zahtjeva, zajedno s detaljnim sažetkom svih rezultata ispitivanja rezidua te preciznim bibliografskim podacima.

Dio 4.

PREDKLINIČKA I KLINIČKA ISPITIVANJA

Podaci i dokumenti koji se sukladno članku 12. stavku 4. točki (j) i članku 13. stavku 1. ovoga Pravilnika prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet dostavljaju se u skladu s odredbama ovoga Dijela.

Poglavlje I.

PREDKLINIČKI ZAHTJEVI

Predklinička ispitivanja su potrebna da bi se utvrdilo farmakološko djelovanje i podnošljivost 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 farmakološki učinci 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. Ukoliko se za neku djelatnu tvar tvrdi da je djelotvornija, mora 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, mora ispitati glavno djelovanje.

Ispitivač mora odrediti učinak puta primjene medicinskog proizvoda, formulaciju i sl. na farmakološku aktivnost djelatne tvari.

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

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

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

Do kombinacije 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

medicinskih proizvoda traži putem kliničkih ispitivanja, ispitivanjem se mora utvrditi mogu li se očekivani učinci kombinacije dokazati u životinja te se, kao minimum, mora provjeriti važnost neželjenih učinaka. Ukoliko kombinacija sadržava novu djelatnu tvar, ona se prethodno mora temeljito ispitati.

A.2. Farmakokinetika

Što se tiče nove djelatne tvari, u kliničkom pogledu je općenito korisno raspolagati općim podacima o farmakokinetici.

Farmakokinetički ciljevi mogu se podijeliti na dva glavna područja:

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

Kod ciljnih vrsta životinja, farmakokinetička ispitivanja su u pravilu potrebna kako bi se primijenili medicinski proizvodi koji pokazuju najveći mogući stupanj djelotvornosti i neškodljivosti. Ta su ispitivanja posebno korisna kao pomoć stručnjaku za klinička ispitivanja 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 podataka nego klasična ispitivanja pomoću titracije doza.

Ukoliko se radi o novim kombinacijama poznatih tvari koje su ispitane u skladu s odredbama ovoga Pravilnika, nisu potrebna farmakokinetička ispitivanja fiksne/utvrđene kombinacije ako se može dokazati da primjena djelatnih tvari u obliku fiksne/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 medicinskim proizvodom,
- pri usporedbi novog načina ili puta primjene s već postojećim,
- u svim slučajevima iz članka 13. stavka 1. ovoga Pravilnika.

B. podnošljivost Kod ciljnih životinjskih vrsta

Ovo ispitivanje, koje se provodi na svim životinjskim vrstama kojima je 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 putevima primjene, ukoliko 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

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

Poglavlje II. KLINIČKI ZAHTJEVI

1. Opća načela

Svrha kliničkih ispitivanja je pokazati ili dokazati učinak VMP nakon davanja preporučenih doza, utvrditi indikacije i kontraindikacije ovisno o vrsti, dobi, pasmini i spolu, upute za njegovu primjenu, sve neželjene reakcije koje može izazvati te njegovu neškodljivost i podnošljivost u propisanim uvjetima primjene.

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

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

Ukoliko se radi o VMP 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)
- prehrambenoj iskoristivosti i rastu životinja
- općem zdravstvenom stanju životinje.

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

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

- (a) indikacije za koje je odnosni medicinski proizvod namijenjen pojavljuju tako rijetko da se od podnositelja zahtjeva ne može opravdano očekivati da dostavi iscrpne dokaze;
- (b) pri sadašnjem stupnju znanstvenih spoznaja ne mogu pružiti iscrpni podaci;

odobrenje za stavljanje VMP u promet može se izdati jedino pod sljedećim uvjetima:

- (a) odnosni se medicinski proizvod izdaje samo na veterinarski recept i u određenim se slučajevima može primijeniti jedino pod strogim veterinarskim nadzorom;

(b) upute za primjenu i sve druge informacije moraju upozoravati veterinara na činjenicu da u nekim dijelovima, koji se moraju specificirati, raspoloživi podaci o odnosnom 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 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.

Prije početka svakog ispitivanja mora se pribaviti i dokumentirati pristanak vlasnika životinja koje će se koristiti za ispitivanja, a koji on daje na temelju prethodno dobivenih obavijesti. Vlasnik životinja mora biti pismeno obaviješten naročito o posljedicama koje će sudjelovanje u ispitivanju imati na kasnije uklanjanje liječenih životinja ili za dobivanje hrane od liječenih životinja. Kopiju te obavijesti, koju je supotpisao i datirao vlasnik životinja, mora priložiti dokumentaciji o ispitivanju

Ukoliko se ne radi o »slijepom« ispitivanju, odredbe članaka 54., 55. i 56. ovoga Pravilnika koje se odnose na označavanje VMP 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«.

Poglavlje III. PODACI I DOKUMENTI

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

Sva dokumentacija o pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima mora biti dovoljno iscrpna da omogućiti donošenje objektivne ocjene. Mora izvijestiti o svim ispitivanjima i pokusima, bez obzira jesu li povoljni ili nepovoljni za podnositelja zahtjeva.

1. Evidencije o zapažanjima tijekom predkliničkih ispitivanja

Kad god je to moguće, mora 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.

Ukoliko se tijekom ispitivanja pojave neočekivani rezultati, mora ih detaljno opisati.

Pored toga, sva predklinička ispitivanja moraju sadržavati sljedeće:

- (a) sažetak;

(b) iscrpni protokol ispitivanja s opisom korištenih metoda, aparata i materijala, te podacima o vrsti, dobi, težini, spolu, broju, pasmini ili soju/linija životinja, identifikaciji životinja, dozi, putu primjene i planu davanja 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 svi 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 davanja medicinskog proizvoda, dozi, identifikaciji pokusnih životinja, vrstama, pasminama ili sojevima/linijama, dobi, težini, spolu, fiziološkom stanju životinja;

(d) metoda uzgoja i hranidbe, navodeći sastav hrane za životinje te vrstu i količinu svih dodataka koje ona sadrži;

(e) anamneza (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) precizna identifikacija formulacije primijenjene u kliničkom ispitivanju;

(i) doziranje medicinskog proizvoda, metoda, put i učestalost primjene te mjere opreza, ako ih je bilo, koje su poduzete tijekom primjene medicinskog proizvoda (trajanje ubrizgavanja itd.);

(j) trajanje liječenja i razdoblje kasnijeg promatranja;

(k) sve pojedinosti o medicinskim proizvodima (drugačijim od onoga koji je predmet ispitivanja) koji su bili primjenjivani tijekom ispitivanja, bilo prije ili istodobno 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 na životinjama nije sam po sebi dovoljan da bi se opravdali zaključci vezani uz 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, mora istražiti vezu između uzroka i učinka;

(n) utjecaj na proizvodnost životinja (npr. proizvodnju jaja, mliječnost i reproduksijske funkcije);

(o) učinci na kakvoću hrane dobivene od liječenih životinja, posebice ako se radi o medicinskim proizvodima koji su namijenjeni poboljšanju proizvodnih osobina.

Izostavljanje jednog ili više podataka navedenih u točkama (a) do (p), mora se opravdati.

Imatelj odobrenja za stavljanje VMP 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 VMP 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, posebice navodeći sljedeće:

(a) broj kontrola, broj životinja liječenih pojedinačno ili skupno, s podacima raščlanjenim po vrsti, pasmini ili soju/liniji, dobi i spolu životinja;

(b) broj životinja koje su bile prije vremena isključene iz ispitivanja i razlozi isključenja;

(c) u slučaju kontrolnih životinja, mora navesti jesu li:

- bile neliječene

- primale placebo

- primale drugi odobreni 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 ukoliko je zahtijeva program ispitivanja.

Ispitivač mora iz podataka dobivenih tijekom ispitivanja na kraju donijeti opće zaključke, dati svoje mišljenje o neškodljivosti medicinskog proizvoda u predloženim uvjetima uporabe i njegovom terapijskom učinku te navesti sve korisne informacije o indikacijama i kontraindikacijama, doziranju i prosječnom trajanju liječenja i prema potrebi, o svim uočenim interakcijama s drugim medicinskim proizvodima ili dodacima u hrani za

životinje kao i o svim posebnim mjerama opreza koje se moraju poduzeti tijekom liječenja i u slučaju kliničkih simptoma predoziranja.

Ukoliko 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 sukladno znanstvenim spoznajama dostupnih u vrijeme podnošenja zahtjeva zajedno s detaljnim sažetkom dostavljenih rezultata ispitivanja i pokusa te preciznim bibliografskim podacima.

Glava II.

ZAHTJEVI ZA IMUNOLOŠKE VMP

Ne dovodeći u pitanje posebne propisane zahtjeve glede suzbijanja i iskorjenjivanja bolesti životinja, na imunološke VMP primjenjuju se sljedeći zahtjevi.

Dio 5.

SAŽETAK DOKUMENTACIJE

A. ADMINISTRATIVNI PODACI

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

Mora navesti ime i adresu podnositelja zahtjeva te ime i adresu proizvođača i mjesta na kojima se provode 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 njihovu vrstu.

Uz administrativne podatke prilaže se i dokument koji dokazuje da proizvođač ima odobrenje za proizvodnju imunoloških VMP kako je utvrđeno u članku 44. ovoga Pravilnika (s kratkim opisom mjesta proizvodnje). Pored toga, mora se dostaviti popis organizama kojima se rukuje na mjestu proizvodnje.

Podnositelj zahtjeva dostavlja i popis zemalja u kojima je medicinski proizvod odobren za promet, kopije svih sažetaka opisa svojstava proizvoda u skladu s člankom 18. ovoga Pravilnika koji su odobreni te popis zemalja u kojima je podnesen zahtjev.

B. SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA

Podnositelj zahtjeva mora dostaviti sažetak opisa svojstava proizvoda u skladu s člankom 14. ovoga Pravilnika.

Pored toga, podnositelj zahtjeva mora dostaviti jedan ili više uzoraka ili prijedloga primjeraka vanjskog i unutarnjeg pakovanja u kojemu će se imunološki VMP prodavati te upute za uporabu ako se zahtijevaju.

C. izvješća stručnjaka

U skladu s člankom 19. stavcima 2. i 3. ovoga Pravilnika, 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 ovim Pravilnikom i u njemu moraju biti izneseni svi podaci bitni za tu ocjenu. Stručnjak mora dati svoje mišljenje o tome jesu li dostavljena dovoljna jamstva što se tiče kakvoće, neškodljivosti i djelotvornosti odnosnoga proizvoda. Sažetak s pukim nabrojanjem činjenica nije dostatan.

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 precizna 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 biti 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 VMP

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

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

A. POJEDINOSTI O KVALITATIVNOM I KVANTITATIVNOM SASTAVU MEDICINSKIH PROIZVODA

Pojedinosti i dokumenti koji se moraju priložiti zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet, sukladno članku 12. stavku 4. točki (c) ovoga Pravilnika, dostavljaju se u skladu sa sljedećim zahtjevima.

1. Pojedinosti o kvalitativnom sastavu

Izraz „pojedinosti o kvalitativnom sastavu” svih sastojaka imunološkoga VMP podrazumijeva navođenje ili opis:

– djelatne/djelatnih tvari

– sastojaka adjuvansa

– sastojka/sastojaka pomoćnih tvari, bez obzira na njihovu vrstu ili uporabljenu količinu, uključujući konzervanse, stabilizatore, emulgatore, bojila, pojačivače okusa, arome, markere itd.,

– sastojaka farmaceutskog oblika koji se daje životinjama.

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

2. Bez obzira na primjenu ostalih odredaba članka 12. stavka 4. točke (c) ovoga Pravilnika, ◆?uobičajena terminologija? koja se upotrebljava pri opisu sastojaka imunoloških VMP podrazumijeva:

– kod tvari koje se nalaze u Europskoj farmakopeji ili ako to nije slučaj u hrvatskoj farmakopeji ili farmakopeji države članice, glavni naslov odnosne monografije, koja će biti obvezna za sve takve tvari, s pozivom na tu farmakopeju,

– kod ostalih tvari, međunarodno nezaštićeno ime preporučeno od strane Svjetske zdravstvene organizacije 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 posebnim propisom[47]41.

3. Pojediniosti o kvantitativnom sastavu

Kako bi se dale ◆?pojediniosti o kvantitativnom sastavu? djelatnih tvari u imunološkom VMP mora 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. ovoga Dijela.

Ukoliko je definirana međunarodna jedinica biološke aktivnosti, ista se mora upotrebljavati.

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

4. Razvoj farmaceutskog proizvoda

Mora obrazložiti izbor sastava, sastojaka i spremnika, a obrazloženje mora potkrijepiti znanstvenim podacima o razvoju farmaceutskog proizvoda. Mora navesti i opravdati predoziranje. Mora dokazati učinkovitost sustava konzerviranja.

B. OPIS POSTUPKA PROIZVODNJE GOTOVOG PROIZVODA

Opis proizvodnog postupka koji se prilaže zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet u skladu s člankom 12. stavkom 4. točkom (d) ovoga Pravilnika, mora 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, pojedinosti o mjerama opreza poduzetim radi osiguranja homogenosti 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 POLAZNIH MATERIJALA

U smislu ovoga stavka, ◆'polazni materijali' su svi sastojci koji se upotrebljavaju za proizvodnju imunološkoga VMP. Podloge za proizvodnju djelatne tvari smatraju se jednim od polaznih materijala.

U slučaju:

- djelatne tvari koja nije opisana u Europskoj farmakopeji ili u farmakopeji Republike Hrvatske ili države članice, ili
- djelatne tvari koja je opisana u Europskoj farmakopeji ili u farmakopeji Republike Hrvatske ili 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 podroban 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 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. Nadležnom tijelu se moraju dostaviti dokumenti i detaljni podaci kao prilog zahtjevu za takvom promjenom.

Podaci i dokumenti koji se prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet sukladno članku 12. stavku 4. točkama (i) i (j) i članku 13. stavku 1. ovoga Pravilnika moraju sadržavati rezultate ispitivanja koji se odnose na kontrolu kakvoće svih korištenih sastojaka, i moraju se dostaviti u skladu sa sljedećim odredbama.

1. Polazni materijali navedeni u farmakopejama

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

Što se tiče ostalih tvari, nadležno tijelo može zahtijevati da se u slučaju medicinskih proizvoda koji se proizvode na njezinom području uvažava njezina nacionalna farmakopeja.

Smatra se da sastojci koji udovoljavaju zahtjevima Europske farmakopeje ili zahtjevima hrvatske farmakopeje ili farmakopeje država članica u dostatnoj mjeri ispunjavaju zahtjeve članka 12. stavka 4. točke (i) ovoga Pravilnika. U tom slučaju, opis analitičkih metoda može se zamijeniti detaljnim upućivanjem na odnosnu farmakopeju.

Ukoliko tvar nije opisana niti u Europskoj farmakopeji, niti farmakopeji Republike Hrvatske ili država članica, može se dopustiti upućivanje na farmakopeje trećih država; u tom se slučaju mora dostaviti monografija i prema potrebi njezin prijevod za koji je odgovoran podnositelj zahtjeva.

U svim slučajevima boje moraju udovoljavati zahtjevima posebnog propisa[48]42.

Rutinska ispitivanja koja se provode na svakoj seriji polaznih materijala moraju biti u skladu s navedenim u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet. Ako se primjenjuju ispitivanja drugačija od onih koja su navedena u farmakopeji, mora se dostaviti dokaz da polazni materijali udovoljavaju zahtjevima kakvoće iz te farmakopeje.

U slučajevima kada su specifikacija ili druge odredbe iz monografije Europske farmakopeje ili hrvatske farmakopeje ili farmakopeje država članica nedostadni da jamče kakvoću tvari, nadležno tijelo mogu od podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet zahtijevati primjerenije specifikacije.

Nadležno tijelo o tome obavještava tijelo koje je odgovorno za odnosnu farmakopeju. Podnositelj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje medicinskog proizvoda u promet dostavlja tijelima odgovornim za tu farmakopeju detaljne podatke o navodnoj nedostatnosti i dodatne specifikacije koje su primijenjene.

Ukoliko polazni materijal nije opisan ni u Europskoj farmakopeji ni u hrvatskoj farmakopeji ili farmakopeji država članica, može se prihvatiti sukladnost s monografijom farmakopeje treće države; u tim slučajevima podnositelj zahtjeva dostavlja kopiju 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 sa kontrolom njihove kakvoće.

2. Polazni materijali koji nisu navedeni u farmakopeji

2.1. Polazni materijali biološkog podrijetla

Opis se dostavlja u obliku monografije.

Kad god je moguće, proizvodnja vakcina mora se temeljiti na sustavu serija cijepnog soja i na priznatim staničnim bankama. Za proizvodnju imunoloških VMP koji se sastoje od seruma mora navesti podrijetlo, opće zdravstveno stanje i imunološki status proizvodnih životinja; mora upotrebljavati definirane »pulove« izvornih materijala.

Mora opisati i dokumentirati podrijetlo i povijest polaznih materijala. U slučaju genetski izmijenjenih polaznih materijala ta informacija mora sadržavati i podatke kao što su opis polaznih stanica ili sojeva, konstrukcija ekspresijskog vektora (naziv, podrijetlo, funkcija replikona, simulator promotora i drugi regulacijski elementi), kontrola sekvence učinkovito umetnute DNA ili RNA, 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 vakcinalnih sjemenskih sojeva, uključujući stanične banke i sirovi serum za proizvodnju antiseruma ispituje se identitet i prisutnost slučajnih agenasa.

Mora dostaviti informacije o svim tvarima biološkog podrijetla koje se upotrebljavaju u svim fazama proizvodnog postupka. Te informacije uključuju detaljne podatke o:

– podrijetlu materijala

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

Ukoliko se utvrdi ili posumnja na prisutnost slučajnih agensa, odnosno materijal se odbacuje ili se koristi u vrlo iznimnim okolnostima jedino ako daljnja prerada proizvoda jamči njihovu eliminaciju i/ili inaktivaciju; mora dokazati eliminaciju i/ili inaktivaciju takvih slučajnih agenasa.

Ukoliko se koriste stanične banke mora dokazati da su svojstava stanica ostale nepromijenjene sve do najviše razine pasaža tijekom proizvodnje.

Za žive atenuirane vakcine mora dostaviti dokaz o stabilnosti svojstava atenuacije cijelog soja.

Ukoliko se zahtijeva, mora dostaviti uzorke biološkog polaznog materijala ili reagensa korištenih u postupcima ispitivanja kako bi nadležno tijelo moglo organizirati izvođenje kontrolnih ispitivanja.

2.2. Polazni materijali koji nisu biološkog podrijetla

Opis se dostavlja u obliku monografije po sljedećim poglavljima:

- naziv polaznog materijala koji udovoljava zahtjevima iz Odjeljka A točke 2. ovoga Dijela nadopunjuje se svim trgovačkim ili znanstvenim sinonimima
- opis polaznog materijala napisan u obliku kakav Europska farmakopeja upotrebljava za opis tvari
- funkcija polaznog 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 medicinskog proizvoda ili poremetiti analitičke rezultate. Mora ukratko opisati ispitivanja koja su provedena u svrhu utvrđivanja čistoće svake serije polaznog materijala
- mora navesti posebne mjere opreza koje mogu biti potrebne tijekom čuvanja polaznog materijala i ako je potrebno njegov rok valjanosti.

D. POSEBNE MJERE ZA SPREČAVANJE PRIJENOSA TRANSMISIVNIH SPONGIFORMNIH ENCEFALOPATIJA (TSE)

Podnositelj zahtjeva mora dokazati da je VMP proizveden u skladu sa Smjernicama za smanjenje opasnosti od prijenosa uzročnika transmisivnih spongiformnih encefalopatija (TSE) preko veterinarskih medicinskih proizvoda i najnovijim dopunama koje je objavila Europska komisija u 7. svesku svoga izdanja »Pravila o lijekovima u Europskoj uniji«.

E. KONTROLE TIJEKOM PROIZVODNJE

1. Podaci i dokumenti koji se sukladno članku 12. stavku 4. točkama (i) i (j) i članku 13. stavku 1. ovoga Pravilnika prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet moraju sadržavati pojedinosti o kontrolama koje se provode na međuproizvodima u svrhu provjere ujednačenosti proizvodnoga procesa i gotovoga proizvoda.

2. Za inaktivirane ili detoksicirane vakcine mora kontrolirati inaktivaciju ili detoksikaciju tijekom svake proizvodne operacije odmah nakon procesa inaktivacije ili detoksikacije.

F. KONTROLNA ISPITIVANJA GOTOVOG PROIZVODA

Podaci i dokumenti koji se sukladno članku 12. stavku 4. točkama (i) i (j) i članku 13. stavku 1. ovoga Pravilnika prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet moraju sadržavati pojedinosti o kontrolnim ispitivanjima gotovog proizvoda. Ako se u slučaju da postoje odgovarajuće monografije, primjenjuju postupci ispitivanja ili granične vrijednosti koje su drugačije od onih što su navedene u monografijama Europske farmakopeje ili ako njih nema u hrvatskoj farmakopeji ili 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 odnosni farmaceutski oblik. Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP 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 za puštanje serije.

1. Opće svojstvo 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, fizikalne 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

Metode svih ispitivanja gotovog proizvoda moraju biti tako iscrpno 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 koje se analiziraju pojedinačno.

Ukoliko 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. Ovo se odstupanje ne smije proširiti na utvrđivanje svojstava odnosnih tvari. Ovaj pojednostavljeni postupak dopunjuje se metodom kvantitativnog ocjenjivanja koja nadležnomu tijelu omogućava provjeru sukladnosti imunološkoga VMP s njegovom specifikacijom nakon stavljanja u promet.

3. Identifikacija i utvrđivanje adjuvansa

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

4. Identifikacija i utvrđivanje pomoćnih sastojaka

Ukoliko je potrebno, za pomoćne sastojke mora obaviti barem identifikacijska ispitivanja.

Predloženi postupak za identifikaciju bojila mora biti takav da se na temelju njega može provjeriti jesu li tvari dopuštene posebnim propisom^[49]43.

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. ove Glave, moraju se dostaviti i podaci o ispitivanju neškodljivosti. Ta ispitivanja moraju po mogućnosti biti ispitivanja o predoziranju koje se provode na najmanje jednoj od najosjetljivijih ciljnih vrsta koristeći preporučeni put primjene koji predstavlja najveću opasnost.

6. Ispitivanje sterilnosti i čistoće

Prema vrsti imunološkoga VMP 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 koristiti metode in vitro i in vivo i odgovarajuće referentne materijal kad god su na raspolaganju te uz odgovarajuće granice pouzdanosti obaviti ispitivanja jačine; u iznimnim okolnostima, ovi se testovi mogu obaviti na međuproizvodima što je moguće kasnije u tijeku proizvodnog procesa.

G. ISPITIVANJE STABILNOSTI

Podaci i dokumenti koji se sukladno članku 12. stavku 4. točkama (f) i (i) ovoga Pravilnika prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet dostavljaju se u skladu sa sljedećim zahtjevima.

Mora 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

procesu 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.

Ukoliko se radi o proizvodima koji se daju pomiješani sa hranom za životinje, mora 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, mora dostaviti podatke o roku valjanosti proizvoda rekonstituiranog kako je preporučeno. Mora 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 VMP pod predloženim uvjetima uporabe na životinjama; opasnosti se moraju ocijeniti u odnosu na moguće koristi medicinskog proizvoda.

Ukoliko se imunološki VMP sastoji od živih organizama, posebice 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. Podaci i dokumenti koji se sukladno članku 12. stavku 4. točki (j) i članku 13. stavku 1. ovoga Pravilnika prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet dostavljaju se u skladu sa zahtjevima iz Odjeljka B ovoga Dijela.

3. Nadležno tijelo osigurava provođenje laboratorijskih ispitivanja u skladu s načelima dobre laboratorijske prakse koja su utvrđena u Pravilniku o dobroj laboratorijskoj praksi i verifikaciji njene primjene kod ispitivanja veterinarsko-medicinskih proizvoda (»Narodne novine«, broj 69/07) [\[50\]](#)44 i posebnom propisu [\[51\]](#)45.

B. OPĆI ZAHTJEVI

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 jakost 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 VMP u promet.

C. LABORATORIJSKA ISPITIVANJA

1. Neškodljivost primjene jedne doze

Imunološki VMP mora dati u preporučenoj dozi, koristeći svaki preporučeni put primjene, životinjama svih vrsta i kategorijama kojoj je medicinski proizvod namijenjen, uključujući najmlađu dob životinja za koju je medicinski proizvod namijenjen. Životinje

mora promatrati i pregledavati s ciljem otkrivanja znakova sustavnih ili lokalnih reakcija. Prema potrebi, ove studije uključuju iscrpna postmortalna makroskopska i mikroskopska ispitivanja mjesta ubrizgavanja. Mora zabilježiti sva ostala objektivna mjerenja kao što su rektalna temperatura i mjerenja proizvodnosti.

Životinje mora promatrati 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 medicinskog proizvoda.

2. Neškodljivost primjene prekomjerne doze

Na životinjama koje spadaju u najosjetljiviju kategoriju ciljnih vrsta mora primijenit prekomjernu dozu imunološkoga VMP, koristeći svaki preporučeni put primjene. Životinje mora promatrati i pregledavati s ciljem otkrivanja znakova sustavnih ili lokalnih reakcija. Mora 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 životinja, pri čemu se koristi preporučeni put primjene.

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

4. Ispitivanje reproduktivne funkcije

Reproduktivnu funkciju mora ispitati kad god postoje podaci koji sugeriraju da bi polazni materijal od kojega potječe proizvod mogao biti rizični faktor. Reproductivna funkcija mužjaka te negravidnih i gravidnih ženki ispituje se primjenom preporučene doze i koristeći svaki preporučeni put primjene. Pored toga, mora istražiti štetne učinke na potomstvo kao i teratogenost te mogućnost pobačaja.

Ove studije mogu biti dio studija o neškodljivosti koje su opisane u stavku 1.

5. Pregled imunoloških funkcija

Ukoliko bi imunološki VMP mogao štetno djelovati na imunološki odgovor cijepljene životinje ili na njezino potomstvo, moraju se obaviti odgovarajuća ispitivanja imunoloških funkcija.

6. Posebni zahtjevi za živa vakcine

6.1. Prenosnje vakcinalnog soja

Mora istražiti prenošenje vakcinalnog soja s cijepljenih na necijepljene ciljne životinje, koristeći u tu svrhu preporučeni put primjene koji bi najvjerojatnije mogao dovesti do širenja. Pored toga, može biti potrebno istražiti prenošenje na vrste životinja koje ne pripadaju ciljnoj skupini, a koje bi mogle biti izuzetno osjetljive na živu vakcinu.

6.2. Širenje u tijelu vakciniranih životinja

Izmet, mokraću, mlijeko, jaja, izlučine iz usta i nosa te druge izlučine mora ispitati na prisutnost vakcinalnog soja. Pored toga, mogu se zahtijevati studije o širenju vakcinalnog soja u tijelu, u kojima se posebna pozornost mora obratiti na predilekcijska mjesta za repliciranje. Ove studije moraju se provesti i ukoliko se radi o živim vakcinama protiv dobro poznatih zoonoza, koja su namijenjena životinjama koje služe za proizvodnju hrane.

6.3. Povratak virulencije atenuiranih vakcina

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

6.4. Biološka svojstva vakcinalnog soja

Kako bi se što je moguće preciznije odredila bitna biološka svojstva vakcinalnog soja (npr. neurotropizam) mogu se provesti druga ispitivanja.

6.5. Rekombinacija ili genomska preraspodjela sojeva

Vjerojatnost rekombinacije ili genomske preraspodjele mora obrazložiti s terenskim ili drugim sojevima.

7. Ispitivanje na rezidue

Za imunološke VMP obično neće morati obaviti ispitivanje na rezidue. Međutim, ako se za proizvodnju imunoloških VMP upotrebljavaju adjuvansi i/ili konzervansi, mora razmotriti vjerojatnost zadržavanja određenih rezidua u prehrambenim proizvodima. Učinci tih rezidua moraju se prema potrebi istražiti. Osim toga, ako se radi o živim vakcinama protiv zoonoza, moguće je uz ispitivanja opisana u stavku 6.2., zahtijevati i utvrđivanje rezidua na mjestu ubrizgavanja.

Mora predložiti karenciju, a njenu primjernost mora obrazložiti u odnosu na sva obavljena ispitivanja rezidua.

8. Interakcije

Mora navesti sve poznate interakcije s drugim proizvodima.

D. TERENSKA ISPITIVANJA

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

E. EKOTOKSIČNOST

Svrha ispitivanja ekotoksičnosti imunološkoga VMP je procjena mogućih štetnih učinaka 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 imunološkoga VMP u promet, osim kod zahtjeva koji se podnose u skladu s člankom 12. stavkom 4. točkom (j) i člankom 13. stavkom 1. ovoga Pravilnika.

Procjena se obično obavlja u dvije faze.

Obavezno je uvijek obaviti prvu fazu procjene. Ispitivač procjenjuje mogući opseg izloženosti okoliša medicinskom 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 medicinskog proizvoda, naročito opseg mogućeg izravnog ulaska proizvoda u ekološki sustav,
- mogućnost da proizvod, njegove djelatne tvari ili bitni metaboliti dospiju u okoliš preko životinjskih izlučevina i njihova postojanost u tim izlučinama;
- zbrinjavanje neupotrijebljenih ili otpadnih proizvoda.

Ukoliko 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 ovim Pravilnikom. Prema potrebi, obavljaju se dodatna ispitivanja o utjecaju proizvoda na tlo, zrak, vodene sustave, organizmi koji ne pripadaju ciljnim skupinama životinja.

Ta se dodatna ispitivanja provode u skladu s protokolima koji su utvrđeni u Prilogu V. posebnog propisa [\[52\]](#)⁴⁶ ili, ako neka završna točka nije na odgovarajući način obuhvaćena tim protokolima, u skladu s drugim međunarodno priznatim protokolima o imunološkim VMP i/ili djelatnim tvarima i/ili izlučenim metabolitima, prema potrebi. Broj i vrsta ispitivanja te mjerila za ocjenu rezultata ovise o stupnju znanstvenih spoznaja u vrijeme podnošenja zahtjeva.

Dio 8.

ISPITIVANJE DJELOTVORNOSTI

A. UVOD

1. Svrha ispitivanja opisanih u ovome Dijelu je dokazati ili potvrditi djelotvornost imunološkog VMP. Sve tvrdnje koje podnositelj zahtjeva iznese glede svojstava, učinaka i uporabe medicinskog proizvoda moraju se potkrijepiti rezultatima posebnih ispitivanja navedenih u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet.

2. Podaci i dokumenti koji se sukladno članku 12. stavku 4. točki (j) i članku 13. stavku 1. ovoga Pravilnika prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet dostavljaju se u skladu sa zahtjevima navedenim u nastavku.

3. Sva se veterinarska klinička ispitivanja moraju provoditi u skladu s pomno razmotrenim detaljnim protokolom ispitivanja koji se mora opisati 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 pisani pristanak vlasnika životinja koje će se koristiti za ispitivanja, a koji on daje na temelju prethodno dobivenih obavijesti. Vlasnik životinja mora biti pismeno obaviješten naročito o posljedicama koje će sudjelovanje u ispitivanju imati na kasnije uklanjanje liječenih životinja ili za dobivanje hrane od liječenih životinja. Kopiju te obavijesti, koju je supotpisao i datirao vlasnik životinja, mora priložiti dokumentaciji o ispitivanju

5. Ukoliko se ne radi o slijepom ispitivanju, odredbe članaka 58., 59. i 60. ovoga Pravilnika 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 ZAHTEJEVI

1. Izbor vakcinalnog soja mora se opravdati na temelju epizootioloških podataka.

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 mora opisati s dovoljno pojedinosti 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 preciznije.

Svi dobiveni rezultati moraju se prijaviti, bez obzira jesu li povoljni ili nepovoljni.

3. Djelotvornost imunološkoga VMP mora se dokazati za svaku kategoriju svake vrste životinja za koju se preporučuje cijepljenje, i to za svaki preporučeni put primjene i korištenje predloženog načina primjene. Na odgovarajući se način mora ocijeniti utjecaj koji pasivno stečena i majčinska antitijela imaju na djelotvornost medicinskog proizvoda. Sve tvrdnje glede početka i trajanja zaštite moraju se potkrijepiti podacima iz ispitivanja.

4. Mora dokazati djelotvornost svakog sastojka polivalentnoga i kombiniranoga imunološkoga VMP. Ukoliko se preporučuje primjena medicinskog proizvoda u kombinaciji ili istodobno s drugim VMP, mora se dokazati njihova kompatibilnost.

5. Kad god je medicinski proizvod dio programa cijepljenja koji preporučuje podnositelj zahtjeva, mora 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 jakost 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 VMP u promet.

8. Za dijagnostičke imunološke VMP koji se daju životinjama podnositelj zahtjeva mora navesti kako mora tumačiti reakcije na medicinski proizvod.

C. LABORATORIJSKA ISPITIVANJA

1. U načelu, djelotvornost mora dokazati u dobro kontroliranim laboratorijskim uvjetima izazivačkom infekcijom nakon davanja imunološkoga VMP 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 mora navesti i dokumentirati imunološki mehanizam (stanični/humoralni, lokalni/razred imunoglobulina) koji se pokreće nakon davanja imunološkoga VMP ciljnim životinjama koristeći preporučeni put primjene.

D. TERENSKA ISPITIVANJA

1. Osim u opravdanim slučajevima, rezultate laboratorijskih ispitivanja mora nadopuniti podacima dobivenim terenskim ispitivanjima.

2. Ukoliko se laboratorijskim ispitivanjima ne može dokazati djelotvornost, može se prihvatiti izvođenje samo terenskih ispitivanja.

Dio 9.

PODACI I DOKUMENTI KOJI SE ODNOSI NA ISPITIVANJE NEŠKODLJIVOSTI I DJELOTVORNOSTI IMUNOLOŠKIH VMP

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. ove Glave, te sažetak i upućivanje na objavljenu literaturu. Izostavljanje bilo kojega ispitivanja ili pokusa koji je određen u Dijelovima 7. i 8. ove Glave 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. iscrpan protokol ispitivanja koji sadrži 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 ostaloga 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, mora navesti jesu li primile placebo ili nisu bile liječene;
5. sva opća i pojedinačna opažanja i dobiveni rezultati (s prosjecima i standardnim devijacijama), bez obzira jesu li povoljni ili nepovoljni. Podatke mora dovoljno iscrpno

opisati kako bi se rezultati mogli kritički ocijeniti neovisno o tumačenju autora. Neobrađene podatke mora prikazati tablično. U svrhu pojašnjenja i ilustracije, rezultati se mogu popratiti kopijama zapisa, fotografijama, 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 ukoliko je zahtijeva program ispitivanja, te varijanca unutar podataka;
9. pojava i tijek svih bolesti do kojih je došlo tijekom ispitivanja;
10. sve pojedinosti o medicinskim proizvodima (drugačijim od onoga koji je predmet ispitivanja) čija je primjena bila nužna tijekom ispitivanja;
11. objektivnu raspravu o dobivenim rezultatima iz koje slijede zaključci o neškodljivosti i djelotvornosti medicinskih proizvoda.

C. TERENSKA ISPITIVANJA

Podaci o terenskim ispitivanjima moraju biti dovoljno iscrpni da omoguće 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 sadrži opis korištenih metoda, aparata i materijala te podatke kao što su put primjene medicinskih proizvoda, program primjene medicinskih proizvoda, doza, kategorija životinja, trajanje praćenja, serološki odgovor i druga ispitivanja koja su provedena na životinjama nakon primjene medicinskih proizvoda;
5. u slučaju kontrolnih životinja, mora 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, dob, težinu, spol, fiziološko stanje;
7. kratki opis metode uzgoja i hranidbe, navodeći vrstu i količinu svih dodataka sadržanih u hrani za životinje;
8. sve podatke o opažanjima, proizvodnosti životinja i rezultatima (sa srednjom vrijednosti i standardnom devijacijom); mora navesti pojedinačne podatke ako su ispitivanja i mjerenja obavljena na pojedinačnim životinjama;
9. sva opažanja i rezultate do kojih se došlo tijekom ispitivanja, bez obzira jesu li povoljni ili nepovoljni, s iscrpnim izvješćem o opažanjima i rezultatima objektivnih ispitivanja djelovanja koji su potrebni za ocjenu 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 pojedinosti o medicinskim proizvodima (drugačijim od onoga koji je predmet ispitivanja) koji su bili primjenjivani bilo prije ili istodobno kad i ispitivani proizvod ili tijekom razdoblja promatranja te pojedinosti o svim uočenim interakcijama;
15. objektivnu raspravu o dobivenim rezultatima iz koje slijede zaključci o neškodljivosti i djelotvornosti medicinskih proizvoda.

D. OPĆI ZAKLJUČCI

Moraju se navesti opći zaključci o svim rezultatima ispitivanja i pokusa provedenim u skladu s Dijelovima 7. i 8. ove Glave. Oni moraju sadržavati objektivnu raspravu o svim dobivenim rezultatima iz koje slijedi zaključak o neškodljivosti i djelotvornosti imunološkoga VMP.

E. BIBLIOGRAFSKI PODACI

Moraju se podrobno navesti svi bibliografski podaci na koje se upućuje u sažetku iz Odjeljka A. ovoga Dijela.

[1]1 Pravilnikom se preuzimaju odredbe Direktive Europskog parlamenta i Vijeća br. 2001/82/EZ od 6. studenoga 2001. o kodeksu Zajednice koji se odnosi na veterinarsko-medicinske proizvode.

[2]2 Pravilnikom o uvjetima za proizvodnju, stavljanje na tržište ili upotrebu lijekovite hrane za životinje (»Narodne novine«, broj 101/05) su preuzete odredbe Direktive Vijeća 90/167/EEZ od 26. ožujka 1990. kojom se utvrđuju uvjeti za pripremanje, stavljanje na tržište i uporabu hrane za životinje koja sadržava lijekovite tvari u Zajednici.

[3]3 Pravilnikom o dodacima hrani za životinje (»Narodne novine«, broj 09/07) i Pravilnikom o krmivima i krmnim smjesama (»Narodne novine«, broj 112/08) su preuzete odredbe Direktive Vijeća 70/524/EEZ od 23. studenoga 1970. o dodacima u hrani za životinje.

[4]4-6 Dodacima Pravilnika o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla (»Narodne novine«, broj 75/08) su preuzete odredbe Dodataka Uredbe Vijeća (EEZ-a) br. 2377/90 od 26. lipnja 1990. koja predviđa postupak Zajednice za određivanje najviših dopuštenih vrijednosti ostataka lijekova u uporabi u veterinarskoj medicini u prehrambenim proizvodima životinjskog podrijetla.

[5]7 Pravilnikom o identifikaciji i registraciji kopitara (»Narodne novine«, broj 74/07) su preuzete odredbe Odluke Komisije br. 93/623/EEZ od 20. listopada 1993. kojom se utvrđuje identifikacijski dokument (putovnica) za registrirane kopitare.

[6]8 Posebnim propisom preuzet će se odredbe Direktive Vijeća 2004/68/EZ od 26. travnja 2004. kojom se utvrđuju veterinarsko-zdravstveni uvjeti za izvoz u i provoz preko Zajednice određenih živih kopitara, kojom se mijenjaju Direktive 90/426/EEZ i 92/65/EEZ te ukida Direktiva 72/462/EEZ.

[7]9 Dodatkom IV. Pravilnika o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla (»Narodne novine«, broj 75/08) su preuzete odredbe Dodatka IV. Uredbe Vijeća (EEZ-a) br. 2377/90 od 26. lipnja 1990. koja predviđa postupak Zajednice za određivanje najviših dopuštenih vrijednosti ostataka lijekova u uporabi u veterinarskoj medicini u prehrambenim proizvodima životinjskog podrijetla.

[8]10 Pravilnikom o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet (»Narodne novine«, broj 113/08) preuzete su odredbe Direktive Europskog parlamenta i Vijeća br. 2001/83/EZ od 6. studenoga 2001. o kodeksu Zajednice koji se odnosi na medicinske proizvode za primjenu na ljudima.

[9]11, 14 Uredba Europskog parlamenta i Vijeća (EZ) br. 726/2004 od 31. ožujka 2004. kojom se utvrđuje postupak Zajednice za odobravanje i nadzor medicinskih proizvoda u humanoj i veterinarskoj medicini i kojom se uspostavlja Europska agencija za lijekove, izravno će se primjenjivati danom pristupanja Republike Hrvatske u članstvo Europske unije.

[10]12 Pravilnikom o identifikaciji i registraciji kopitara (»Narodne novine«, broj 74/07) su preuzete odredbe Odluke Komisije br. 93/623/EEZ od 20. listopada 1993. kojom se utvrđuje identifikacijski dokument (putovnica) za registrirane kopitare.

[11]13 Posebnim propisom preuzet će se odredbe Direktive Vijeća 2004/68/EZ od 26. travnja 2004. kojom se utvrđuju veterinarsko-zdravstveni uvjeti za izvoz u i provoz preko Zajednice određenih živih kopitara, kojom se mijenjaju Direktive 90/426/EEZ i 92/65/EEZ te ukida Direktiva 72/462/EEZ.

[12]15 Pravilnikom o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet (»Narodne novine«, broj 113/08) preuzete su odredbe Direktive Europskog parlamenta i Vijeća br. 2001/83/EZ od 6. studenoga 2001. o kodeksu Zajednice koji se odnosi na medicinske proizvode za primjenu na ljudima.

[13]16 Uredba Europskog parlamenta i Vijeća (EZ) br. 726/2004 od 31. ožujka 2004. kojom se utvrđuje postupak Zajednice za odobravanje i nadzor medicinskih proizvoda u humanoj i veterinarskoj medicini i kojom se uspostavlja Europska agencija za lijekove, izravno će se primjenjivati danom pristupanja Republike Hrvatske u članstvo Europske unije.

[14]17 Dodacima I. do III. Pravilnika o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla (»Narodne novine«, broj 75/08) su preuzete odredbe Dodataka I. do III. Uredbe Vijeća (EEZ-a) br. 2377/90 od 26. lipnja 1990. koja predviđa postupak Zajednice za određivanje najviših dopuštenih vrijednosti ostataka lijekova u uporabi u veterinarskoj medicini u prehrambenim proizvodima životinjskog podrijetla.

[15]18 Dodatkom II. Pravilnika o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla preuzete su odredbe Dodatka II. Uredbe Vijeća (EEZ-a) br. 2377/90 od 26. lipnja 1990. koja predviđa postupak Zajednice za određivanje najviših dopuštenih vrijednosti ostataka lijekova u uporabi u veterinarskoj medicini u prehrambenim proizvodima životinjskog podrijetla.

[16]19 Uredba Europskog parlamenta i Vijeća (EZ) br. 726/2004 od 31. ožujka 2004. kojom se utvrđuje postupak Zajednice za odobravanje i nadzor medicinskih proizvoda u humanoj i veterinarskoj medicini i kojom se uspostavlja Europska agencija za lijekove,

izravno će se primjenjivati danom pristupanja Republike Hrvatske u članstvo Europske unije.

[17]20 Dodatkom I. do III. Pravilnika o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla preuzete su odredbe Dodatka I. do III. Uredbe Vijeća (EEZ-a) br. 2377/90 od 26. lipnja 1990. koja predviđa postupak Zajednice za određivanje najviših dopuštenih vrijednosti ostataka lijekova u uporabi u veterinarskoj medicini u prehranbenim proizvodima životinjskog podrijetla.

[18]21 Pravilnikom o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla preuzete su odredbe Uredbe Vijeća (EEZ-a) br. 2377/90 od 26. lipnja 1990. koja predviđa postupak Zajednice za određivanje najviših dopuštenih vrijednosti ostataka lijekova u uporabi u veterinarskoj medicini u prehranbenim proizvodima životinjskog podrijetla.

[19]* Direktiva Europskog parlamenta i Vijeća br. 2001/82/EZ od 6. studenoga 2001. o kodeksu Zajednice koji se odnosi na veterinarsko-medicinske proizvode.

[20]** Članak 25. Direktive Europskog parlamenta i Vijeća br. 2001/82/EZ od 6. studenoga 2001. o kodeksu Zajednice koji se odnosi na veterinarsko-medicinske proizvode.

[21]22 Dodatkom I. do III. Pravilnika o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla preuzete su odredbe Dodatka I. do III. Uredbe Vijeća (EEZ-a) br. 2377/90 od 26. lipnja 1990. koja predviđa postupak Zajednice za određivanje najviših dopuštenih vrijednosti ostataka lijekova u uporabi u veterinarskoj medicini u prehranbenim proizvodima životinjskog podrijetla.

[22]*** Uredba Vijeća (EEZ-a) br. 2377/90 od 26. lipnja 1990. koja predviđa postupak Zajednice za određivanje najviših dopuštenih vrijednosti ostataka lijekova u uporabi u veterinarskoj medicini u prehranbenim proizvodima životinjskog podrijetla.

[23]23 Pravilnikom o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla preuzete su odredbe Uredbe Vijeća (EEZ-a) br. 2377/90 od 26. lipnja 1990. koja predviđa postupak Zajednice za određivanje najviših dopuštenih vrijednosti ostataka lijekova u uporabi u veterinarskoj medicini u prehranbenim proizvodima životinjskog podrijetla.

[24]24, 25 Pravilnikom o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla preuzete su odredbe Uredbe Vijeća (EEZ-a) br. 2377/90 od 26. lipnja 1990. koja predviđa postupak Zajednice za određivanje najviših dopuštenih vrijednosti ostataka lijekova u uporabi u veterinarskoj medicini u prehranbenim proizvodima životinjskog podrijetla.

[25]* Direktiva Europskog parlamenta i Vijeća br. 2001/82/EZ od 6. studenoga 2001. o kodeksu Zajednice koji se odnosi na veterinarsko-medicinske proizvode.

[26]26 Pravilnikom o monitoringu određenih tvari i njihovih rezidua u živim životinjama i u proizvodima životinjskog podrijetla (»Narodne novine«, broj 79/08) se preuzimaju odredbe Direktiva Vijeća (EZ-a) br. 96/23 od 29. travnja 1996. koja utvrđuje postupak Zajednice za praćenje određenih tvari i njihovih rezidua u živim životinjama i u prehranbenim proizvodima životinjskog podrijetla.

[27]* Direktiva Europskog parlamenta i Vijeća br. 2001/82/EZ od 6. studenoga 2001. o kodeksu Zajednice koji se odnosi na veterinarsko-medicinske proizvode.

[28]27 Uredba Europskog parlamenta i Vijeća (EZ) br. 726/2004 od 31. ožujka 2004. kojom se utvrđuje postupak Zajednice za odobravanje i nadzor medicinskih proizvoda u humanoj i veterinarskoj medicini i kojom se uspostavlja Europska agencija za lijekove, izravno će se primjenjivati danom pristupanja Republike Hrvatske u članstvo Europske unije.

[29]28 Uredba Europskog parlamenta i Vijeća (EZ) br. 726/2004 od 31. ožujka 2004. kojom se utvrđuje postupak Zajednice za odobravanje i nadzor medicinskih proizvoda u humanoj i veterinarskoj medicini i kojom se uspostavlja Europska agencija za lijekove, izravno će se primjenjivati danom pristupanja Republike Hrvatske u članstvo Europske unije.

[30]29 Uredba Europskog parlamenta i Vijeća (EZ) br. 726/2004 od 31. ožujka 2004. kojom se utvrđuje postupak Zajednice za odobravanje i nadzor medicinskih proizvoda u humanoj i veterinarskoj medicini i kojom se uspostavlja Europska agencija za lijekove, izravno će se primjenjivati danom pristupanja Republike Hrvatske u članstvo Europske unije.

[31]**** Smjernice Europske komisije iz članka 77. stavka 1. Direktive Europskog parlamenta i Vijeća br. 2001/82/EZ od 6. studenoga 2001. o kodeksu Zajednice koji se odnosi na veterinarsko-medicinske proizvode.

[32]**** Smjernice Europske komisije iz članka 77. stavka 1. Direktive Europskog parlamenta i Vijeća br. 2001/82/EZ od 6. studenoga 2001. o kodeksu Zajednice koji se odnosi na veterinarsko-medicinske proizvode.

[33]30 Uredba Europskog parlamenta i Vijeća (EZ) br. 726/2004 od 31. ožujka 2004. kojom se utvrđuje postupak Zajednice za odobravanje i nadzor medicinskih proizvoda u humanoj i veterinarskoj medicini i kojom se uspostavlja Europska agencija za lijekove, izravno će se primjenjivati danom pristupanja Republike Hrvatske u članstvo Europske unije.

[34]* članci 31., 32., 36., 37. i 38. Direktive Europskog parlamenta i Vijeća br. 2001/82/EZ od 6. studenoga 2001. o kodeksu Zajednice koji se odnosi na veterinarsko-medicinske proizvode.

[35]**** Smjernice Europske komisije iz članka 77. stavka 1. Direktive Europskog parlamenta i Vijeća br. 2001/82/EZ od 6. studenoga 2001. o kodeksu Zajednice koji se odnosi na veterinarsko-medicinske proizvode.

[36]31 Uredba komisije (EZ) br. 1084/2003 od 3. lipnja 2003. o uvjetima za izdavanje odobrenja za stavljanje medicinskih proizvoda i veterinarsko-medicinskih proizvoda u promet, izravno će se primjenjivati danom pristupanja Republike Hrvatske u članstvo Europske unije.

[37]32 Uredba Europskog parlamenta i Vijeća (EZ) br. 726/2004 od 31. ožujka 2004. kojom se utvrđuje postupak Zajednice za odobravanje i nadzor medicinskih proizvoda u humanoj i veterinarskoj medicini i kojom se uspostavlja Europska agencija za lijekove, izravno će se primjenjivati danom pristupanja Republike Hrvatske u članstvo Europske unije.

[38]33 Pravilnika o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla (»Narodne novine«, broj 75/08) su preuzete odredbe Dodataka Uredbe Vijeća (EEZ-a) br. 2377/90 od 26. lipnja 1990. koja predviđa

postupak Zajednice za određivanje najviših dopuštenih vrijednosti ostataka lijekova u uporabi u veterinarskoj medicini u prehrambenim proizvodima životinjskog podrijetla.

[39]33 Pravilnikom o uvjetima držanja pokusnih životinja, posebnim uvjetima za nastambe i vrstama pokusa (»Narodne novine«, broj 176/04) su preuzete odredbe Direktive Vijeća br. 86/609/EEZ od 24. studenoga 1986. o usklađivanju zakona i propisa država članica o zaštiti životinja koje se upotrebljavaju u pokusne ili druge znanstvene svrhe.

[40]34 Direktiva Vijeća br. 78/25/EEC od 12. prosinca 1977. o usklađivanju propisa država članica o bojilima koje je dopušteno upotrebljavati u lijekovima.

[41]35 Direktiva Vijeća 78/25/EEC od 12. prosinca 1977. o usklađivanju propisa država članica o bojilima koje je dopušteno upotrebljavati u lijekovima.

[42]36 Nadležna tijela mogu zahtijevati i pK/pH vrijednosti ako smatraju da je taj podatak bitan.

[43]37 Direktiva Vijeća 78/25/EEC od 12. prosinca 1977. o usklađivanju propisa država članica o bojilima koje je dopušteno upotrebljavati u lijekovima.

[44]38 Pravilnikom o dobroj laboratorijskoj praksi i verifikaciji njene primjene kod ispitivanja veterinarsko-medicinskih proizvoda (»Narodne novine«, broj 69/07) su preuzete odredbe Direktive Europskog parlamenta i Vijeća br. 2004/10/EZ od 11. veljače 2004. o usklađivanju zakona i drugih propisa koji se odnose na primjenu načela dobre laboratorijske prakse i provjeravanju njihove primjene pri ispitivanju kemijskih tvari.

[45]39 Direktiva Vijeća br. 88/320/EEZ od 9. lipnja 1988. o inspekciji i provjeri dobre laboratorijske prakse (DLP).

[46]40 Pravilnik o razvrstavanju, označavanju, obilježavanju i pakiranju opasnih kemikalija (»Narodne novine«, broj 23/08). preuzima odredbe Priloga V. Direktive Vijeća br. 67/548/EEZ od 27. lipnja 1967. o usklađivanju zakona i drugih propisa o razvrstavanju, pakiranju i označavanju opasnih tvari.

[47]41 Direktiva Vijeća 78/25/EEC od 12. prosinca 1977. o usklađivanju propisa država članica o bojilima koje je dopušteno upotrebljavati u lijekovima.

[48]42 Direktiva Vijeća 78/25/EEC od 12. prosinca 1977. o usklađivanju propisa država članica o bojilima koje je dopušteno upotrebljavati u lijekovima.

[49]43 Direktiva Vijeća 78/25/EEC od 12. prosinca 1977. o usklađivanju propisa država članica o bojilima koje je dopušteno upotrebljavati u lijekovima.

[50]44 Pravilnikom o dobroj laboratorijskoj praksi i verifikaciji njene primjene kod ispitivanja veterinarsko-medicinskih proizvoda (»Narodne novine«, broj 69/07) su preuzete odredbe Direktive Europskog parlamenta i Vijeća br. 2004/10/EZ od 11. veljače 2004. o usklađivanju zakona i drugih propisa koji se odnose na primjenu načela dobre laboratorijske prakse i provjeravanju njihove primjene pri ispitivanju kemijskih tvari.

[51]45 Direktiva Vijeća br. 88/320/EEZ od 9. lipnja 1988. o inspekciji i provjeri dobre laboratorijske prakse (DLP).

[52]46 Pravilnik o razvrstavanju, označavanju, obilježavanju i pakiranju opasnih kemikalija (»Narodne novine«, broj 23/08) preuzima odredbe Priloga V. Direktive Vijeća

br. 67/548/EEZ od 27. lipnja 1967. o usklađivanju zakona i drugih propisa o razvrstavanju, pakiranju i označavanju opasnih tvari.