

MINISTARSTVO POLJOPRIVREDE, RIBARSTVA I RURALNOG RAZVOJA

730

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 IZMJENAMA I DOPUNAMA PRAVILNIKA O VETERINARSKO-MEDICINSKIM PROIZVODIMA [\[1\]](#)

Članak 1.

(1) U Pravilniku o veterinarsko-medicinskim proizvodima (»Narodne novine«, broj 30/09, 73/09, 14/10 i 146/10) [\[2\]](#) u članku 93. stavku 2. alineji drugoj brišu se riječi: »Priloga točaka 1.1. i 2.1. te Priloga Glave I. Dijela 2. Odjeljka D alineje druge«.

(2) Prilog se zamjenjuje novim Prilogom koji je tiskan u dodatku ovoga Pravilnika i njegov je sastavni dio.

Članak 2.

U Prilogu ovoga Pravilnika određeni su kemijski, farmaceutski i analitički standardi, ispitivanje neškodljivosti i rezidua, pretklinički i klinički pokusi u svrhu ispitivanja veterinarsko-medicinskih proizvoda (u daljnjem tekstu: VMP) radi izdavanja odobrenja za stavljanje VMP u promet.

Članak 3.

(1) Ovaj Pravilnik stupa na snagu 30. ožujka 2011. godine.

(2) Iznimno od stavka 1. ovoga članka, točka 10. Uvoda i općih načela Priloga Pravilnika, primjenjuje se od dana pristupanja Republike Hrvatske u članstvo Europske unije.

Klasa: 011-02/10-01/81

Urbroj: 525-06-2-0268/11-6

Zagreb, 22. veljače 2011.

Potpredsjednik Vlade
Republike Hrvatske i ministar
poljoprivrede, ribarstva i ruralnog

PRILOG

KEMIJSKI, FARMACEUTSKI I ANALITIČKI STANDARDI, ISPITIVANJE NEŠKODLJIVOSTI I REZIDUA, PRETKLINIČKI I KLINIČKI POKUSI U SVRHU ISPITIVANJA VMP

UVOD I OPĆA NAČELA

1. Pojediniosti i dokumenti koji su priloženi uz zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet temeljem članaka 12. do 17. ovoga Pravilnika dostavljaju se u skladu s uvjetima utvrđenima u ovom Prilogu uvažavajući upute iznesene u »Pravilima koja uređuju medicinske proizvode u Europskoj uniji«, koje je Europska komisija (u daljnjem tekstu: Komisija) objavila u svesku 6B, »Obavijest podnositeljima zahtjeva, Veterinarsko-medicinski proizvodi, Izgled i sadržaj dokumentacije«.
2. U sastavljanju dokumentacije za podnošenje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet, podnositelj zahtjeva mora uzeti u obzir sadašnje znanstvene spoznaje o VMP i znanstvene smjernice o kvaliteti, neškodljivosti i djelotvornosti VMP objavljene od strane Europske medicinske agencije (u daljnjem tekstu: Agencija) i ostale farmaceutske vodiče Europske unije (u daljnjem tekstu: EU) koje Komisija objavljuje u »Pravilima koja uređuju medicinske proizvode u Europskoj uniji«.
3. Za VMP osim imunoloških VMP, uzimajući u obzir dio farmaceutske dokumentacije o kvaliteti (fizikalno-kemijska, biološka i mikrobiološka ispitivanja), primjenjive su sve odgovarajuće monografije, uključujući opće monografije i opća poglavlja Europske farmakopeje. Za imunološke VMP, uzimajući u obzir dijelove dokumentacije koji se odnose na kvalitetu, neškodljivost i djelotvornost, primjenjive su sve odgovarajuće monografije uključujući opće monografije i opća poglavlja Europske farmakopeje.
4. Proizvodni postupak mora udovoljavati uvjetima Pravilnika o načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse za veterinarsko-medicinske proizvode (»Narodne novine«, broj 120/07)[3]. koji propisuje načela i vodiče za VMP i s načelima i vodičima Dobre proizvođačke prakse (engl. Good Manufacturing Practice – GMP) koje je objavila Komisija u »Pravilima koja uređuju medicinske proizvode u Europskoj uniji«, svezak 4.
5. Svi podaci relevantni za procjenu odnosnog VMP sastavni su dio zahtjeva, bilo da su povoljni ili nepovoljni za proizvod. Posebice je potrebno navesti sve relevantne pojedinosti o svakoj nepotpunoj kao i započetoj, a nezavršenoj pretrazi ili ispitivanju odnosnog VMP.
6. Farmakološka, toksikološka ispitivanja, ispitivanja rezidua i neškodljivosti provode se u skladu sa odredbama dobre laboratorijske prakse (engl. Good Laboratory Practice – GLP) propisanimi Pravilnikom o dobroj laboratorijskoj praksi i verifikaciji njene primjene kod ispitivanja veterinarsko-medicinskih proizvoda (»Narodne novine«, broj 69/07)[4] i Pravilnikom o dobroj laboratorijskoj praksi (»Narodne novine«, broj 38/08) [5].
7. Nadležno tijelo osigurava da se svi pokusi na životinjama provode u skladu sa Pravilnikom o uvjetima držanja pokusnih životinja, posebnim uvjetima za nastambe i vrstama pokusa (»Narodne novine«, broj 176/04)[6].

8. Svi novi podaci koji nisu navedeni u izvornom zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet kao i svi podaci o farmakovigilanciji podnose se nadležnom tijelu u svrhu procjene odnosa rizika i koristi. Nakon izdavanja odobrenja za stavljanje VMP u promet, bilo koja promjena sadržaja dokumentacije podnosi se nadležnom tijelu u skladu s člankom 1. Pravilnika o izmjenama odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskih proizvoda u promet (»Narodne novine«, broj 122/10)[7].

9. U dokumentaciji se mora navesti procjena rizika za okoliš s obzirom na stavljanje VMP u promet koji sadrži ili se sastoji od genetski modificiranih organizama (GMO) u skladu s člankom 2. Pravilnika o procjeni rizika za namjerno uvođenje genetski modificiranih organizama u okoliš (NN 136/06)[8]. Podaci se moraju predstaviti u skladu s odredbama Pravilnika o procjeni rizika za namjerno uvođenje genetski modificiranih organizama u okoliš, uzimajući u obzir smjernice koje je objavila Komisija.

10. Podaci iz točke 9. ovoga članka moraju se predstaviti i u skladu s odredbama posebnog propisa[9], uzimajući u obzir smjernice koje je objavila Komisija.

11. U slučaju podnošenja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet namijenjenih za životinjske vrste i indikacije koji su manje zastupljeni na tržištu, moguće je primijeniti fleksibilniji pristup. U takvim slučajevima moraju se uzeti u obzir relevantne znanstvene smjernice i/ili znanstveni savjeti.

Ovaj je Prilog podijeljen u četiri glave.

Glava I. opisuje standardizirane uvjete u pogledu zahtjeva za VMP osim imunoloških VMP.

Glava II. opisuje standardizirane uvjete u pogledu zahtjeva za imunološke VMP.

Glava III. opisuje posebnu vrstu dokumentacije i posebne uvjete za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet.

Glava IV. opisuje uvjete kojima mora udovoljavati dokumentacija za pojedine vrste VMP.

GLAVA I. UVJETI ZA VMP ISKLJUČUJUĆI IMUNOLOŠKE VMP

Sljedeći uvjeti odnose se na VMP isključujući imunološke VMP, osim ako je drugačije propisano u Glavi III. ovoga Priloga.

DIO 1.

SAŽETAK DOKUMENTACIJE

A. ADMINISTRATIVNI PODACI

VMP koji je predmet zahtjeva, mora se identificirati tako da se navede njegov naziv, naziv djelatne tvari, jačina, farmaceutski oblik, put i način primjene (vidi članak 12. stavak 4. točku (f) ovoga Pravilnika) i opis konačnog izgleda proizvoda, uključujući pakovanje, označavanje i uputu o VMP (vidi članak 12. stavak 4. točku (l) ovoga Pravilnika).

U zahtjevu se mora navesti: naziv i adresa podnositelja zahtjeva, naziv i adresa proizvođača VMP, mjesta na kojima se odvijaju različite faze proizvodnje VMP,

ispitivanja i stavljanja VMP u promet (uključujući proizvođača gotovog proizvoda i proizvođača djelatne tvari) te gdje je to primjenjivo, naziv i adresa uvoznika.

Podnositelj zahtjeva mora navesti broj i naslove svezaka dokumentacije koju prilaže zahtjevu te ako dostavlja uzorke, mora navesti o kojim je uzorcima riječ.

Uz administrativne podatke prilaže se i dokument koji dokazuje da je proizvođač ovlašten za proizvodnju odnosno VMP, kako je određeno člankom 40. ovoga Pravilnika kao i popis zemalja u kojima je odnosni VMP odobren za stavljanje u promet, preslike svih sažetaka opisa svojstava proizvoda u skladu sa člankom 18. ovoga Pravilnika koje su odobrile države članice, te popis zemalja u kojima je zahtjev podnesen ili odbijen.

B. SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA, OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP

Podnositelj mora predložiti sažetak opisa svojstava proizvoda u skladu s člankom 18. ovoga Pravilnika.

Predloženi tekst na oznaci koja se nalazi na unutarnjem i vanjskom pakovanju mora biti u skladu s Glavom V. ovoga Pravilnika, zajedno sa uputom o VMP ukoliko se ona traži temeljem članka 57. ovoga Pravilnika. Podnositelj zahtjeva također mora osigurati jedan ili više uzoraka ili oglednih primjeraka konačnog izgleda VMP na hrvatskom jeziku; ogledni primjerak proizvoda može se predati u crno-bijeloj tehnici i u elektronskom obliku, ukoliko za to postoji prethodna suglasnost nadležnog tijela.

C. DETALJNA EKSPERTNA IZVJEŠĆA

U skladu s člankom 12. stavkom 4. ovoga Pravilnika, dostavljaju se detaljna ekspertna izvješća o rezultatima farmakoloških ispitivanja (fizikalno-kemijskih, bioloških ili mikrobioloških), ispitivanja neškodljivosti i ispitivanja na rezidue, pretkliničkih i kliničkih ispitivanja i ispitivanja koja procjenjuju potencijalne rizike VMP za okoliš.

Svako detaljno ekspertno izvješće izrađuje se obzirom na stupanj znanstvenih spoznaja u vrijeme podnošenja zahtjeva. Ono sadrži procjenu različitih pretraga i ispitivanja, koji su sastavni dio dokumentacije za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet, te odgovara na svako pitanje koje je značajno za procjenu kvalitete, neškodljivosti i djelotvornosti VMP. Izvješće mora sadržavati detaljne rezultate provedenih pretraga i ispitivanja te precizne bibliografske poveznice.

Svi važni podaci objedinjuju se u dodatku koji, kad je to moguće, mora biti u tabličnom ili grafičkom prikazu. Detaljna ekspertna izvješća i dodaci moraju sadržavati precizna upućivanja na podatke sadržane u glavnoj dokumentaciji.

Detaljna ekspertna izvješća moraju biti potpisana i datirana, te uz njih moraju biti priloženi podaci o obrazovanju stručne osobe koja ih je sastavila, njenoj dodatnoj edukaciji i radnom iskustvu. Potrebno je jasno naznačiti poslovni odnos stručne osobe i podnositelja zahtjeva.

Ukoliko je djelatna tvar sadržana u medicinskom proizvodu za primjenu u ljudi koji je odobren u skladu sa uvjetima iz Dodatka I. Pravilnika o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet (»Narodne novine«, broj 113/08 i 155/09) [\[10\]](#), sveukupni sažetak o kvaliteti predviđen Modulom 2. Odjeljkom 2.3. tog Dodatka, može zamijeniti sažetak u pogledu dokumentacije koja se odnosi na djelatnu tvar ili proizvod, ako je to primjereno.

Ukoliko je nadležno tijelo dozvolilo da se kemijski, farmaceutski i biološko/mikrobiološki podaci za gotovi proizvod mogu uključiti u dokumentaciju isključivo u formatu Zajedničkog tehničkog dokumenta (*engl.* Common Technical Document, CTD), detaljna ekspertna izvješća o rezultatima farmaceutskih ispitivanja mogu se prikazati u Formatu sveukupnog sažetka o kvaliteti (*engl.* Quality overall summary format).

U slučaju podnošenja zahtjeva za pojedine vrste životinja ili za indikacije, koje predstavljaju manje udjele na tržištu, Format sveukupnog sažetka o kvaliteti može se koristiti bez prethodnog odobrenja nadležnih tijela.

DIO 2.

FARMAKOLOŠKA KVALITETA (FIZIKALNO-KEMIJSKI, BIOLOŠKI ILI MIKROBIOLOŠKI PODACI)

Temeljna načela i uvjeti

Pojedinosti i dokumenti koji se moraju priložiti zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet sukladno članku 12. stavku 4. točki (j) ovoga Pravilnika podnose se u skladu s niže navedenim uvjetima.

Farmakološki podaci (fizikalno-kemijski, biološki ili mikrobiološki) za djelatnu tvar i za gotov VMP uključuju podatke o proizvodnom postupku, karakterizaciji i značajkama, postupcima i uvjetima kontrole kvalitete, stabilnosti, kao i opisu sastava, razvoju i prezentaciji VMP.

Primjenjive su sve monografije, uključujući opće monografije i opća poglavlja u Europskoj farmakopeji, ili ukoliko ista ne postoji, onda u Hrvatskoj farmakopeji ili farmakopeji države članice.

Svi postupci ispitivanja moraju udovoljavati kriterijima za analizu i kontrolu kvalitete polaznih materijala i gotovog proizvoda te uzimati u obzir utemeljene smjernice i uvjete. Moraju se priložiti rezultati validacijskih studija.

Svi postupci ispitivanja moraju se 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 moraju se upotpuniti postupkom izrade. Ako se radi o analitičkim postupcima koji su uključeni u Europsku ili Hrvatsku farmakopeju ili farmakopeju države članice, umjesto opisa može se navesti precizno upućivanje na odnosnu farmakopeju.

Prema potrebi, koristi se kemijski i biološki referentni materijal Europske farmakopeje. Ukoliko se koriste drugi referentni pripravci i standardi, oni se detaljno identificiraju i opisuju.

U slučajevima kada je djelatna tvar sadržana u medicinskom proizvodu za primjenu u ljudi koji je odobren u skladu sa uvjetima Dodatka I. Pravilnika o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet (»Narodne novine«, broj 113/08 i 155/09)[11], kemijski, farmaceutski biološki/mikrobiološki podaci predviđeni Modulom 3. tog Pravilnika, mogu zamijeniti dokumentaciju koja se odnosi na djelatnu tvar ili gotovi proizvod, ako je primjereno.

Kemijski, farmaceutski i biološko/mikrobiološki podaci za djelatnu tvar ili gotovi proizvod mogu se uključiti u dokumentaciju u CTD formatu samo ako je nadležno tijelo

dozvolilo i javno objavilo tu mogućnost.

U slučaju podnošenja zahtjeva za pojedine vrste životinja ili za indikacije, koje predstavljaju manje udjele na tržištu, CTD format može se koristiti bez prethodnog odobrenja nadležnih tijela.

A. POJEDINOSTI O KVALITATIVNOM I KVANTITATIVNOM SASTAVU

1. Pojediniosti o kvalitativnom sastavu

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

- djelatne tvari,
- sastava pomoćnih tvari, bez obzira na njihovu vrstu ili upotrijebljenu količinu, uključujući bojila, konzervanse, adjuvanse, stabilizatore, zgušnjivače, emulgatore, poboljšivače okusa i aromatske tvari,
- sastojaka ovojnice VMP koje životinje gutaju ili im se daju na neki drugi način, kao što su kapsule, želatinske kapsule itd.

Ove pojediniosti moraju se dopuniti svim bitnim podacima koji se odnose na unutarnje pakovanje i prema potrebi na vanjsko pakovanje, a gdje je primjereno, na način zatvaranja, zajedno s pojediniostima o priboru s kojim će se medicinski proizvod koristiti ili primjenjivati i koji će se isporučivati zajedno s medicinskim proizvodom.

2. Uobičajena terminologija

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 odnosne monografije s pozivom na navedenu farmakopeju,
- kod ostalih tvari, međunarodni nezaštićeni naziv preporučen od Svjetske zdravstvene organizacije (*engl.* World Health Organisation, WHO) koji može biti povezan s drugim nezaštićenim nazivom ili ako njih nema, točnu znanstvenu oznaku; tvari za koje ne postoji međunarodni nezaštićeni naziv 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 Pravilnikom o prehrambenim aditivima (»Narodne novine«, broj 62/10)[12].

3. Pojediniosti o kvantitativnom sastavu

3.1. Kako bi se dale »pojediniosti o kvantitativnom sastavu« svih djelatnih tvari VMP, mora se, ovisno o odnosnom farmaceutskom obliku, navesti masa ili broj jedinica biološke aktivnosti, bilo u jedinici doze ili u jedinici mase ili volumena svake djelatne tvari.

Jedinice biološke aktivnosti koriste se za tvari koje se ne mogu kemijski definirati. Ukoliko postoji međunarodna jedinica biološke aktivnosti koju je definirala Svjetska zdravstvena organizacija, ista se mora koristiti. Ukoliko nije definirana međunarodna

jedinica, jedinice biološke aktivnosti izražavaju se tako da daju nedvosmislene podatke o aktivnosti tvari koristeći, gdje je to primjenjivo, jedinice Europske farmakopeje.

Kad god je to moguće, treba naznačiti biološku aktivnost po jedinici mase ili volumena. Ovaj podatak treba dopuniti:

- za pripravke jedne doze – masom ili jedinicama biološke aktivnosti svake djelatne tvari u spremniku jedinice, uzimajući u obzir iskoristivi volumen proizvoda, nakon otapanja u tekućini, kada je to primjereno,
- za VMP koji se primjenjuju u obliku kapi – masom ili jedinicama biološke aktivnosti svake djelatne tvari sadržane u kapljici ili sadržane u određenom broju kapljica koji odgovara 1 ml ili 1 g pripravka,
- za sirupe, emulzije, pripravke u granulama i ostale farmaceutske oblike koji se daju u mjerenim količinama – masom ili jedinicama biološke aktivnosti svake djelatne tvari po mjerenoj količini.

3.2. Djelatne tvari u obliku spojeva ili derivata opisuju se kvantitativno prema njihovoj ukupnoj masi, a ukoliko je to nužno ili relevantno, prema masi aktivnog djela molekule.

3.3. Za VMP koji sadrže djelatnu tvar za koju se po prvi put podnosi zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj, izjava o količini djelatne tvari koja je sol ili hidrat mora biti sustavno izražena masom aktivnog dijela ili dijelova molekule. Svi naknadno odobreni VMP u Republici Hrvatskoj moraju imati na isti način izražen količinski sastav za istu djelatnu tvar.

4. Farmakološki razvoj

Mora se objasniti izbor sastava, sastojci, unutarnje pakovanje, moguće daljnje pakovanje, vanjsko pakovanje ukoliko je relevantno, namijenjenu ulogu pomoćnih tvari u gotovom proizvodu i metodu proizvodnje gotovog proizvoda. Objašnjenje se mora potkrijepiti znanstvenim dostignućima o farmakološkom razvoju. Mora se navesti rok valjanosti uz obrazloženje. Mikrobiološke karakteristike (mikrobiološka čistoća i antimikrobna aktivnost) te upute za primjenu moraju biti dokazano primjerne za primjenu VMP kako je navedeno u dokumentaciji koja se prilaže uz zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet.

B. OPIS PROIZVODNOG POSTUPKA

Mora se navesti ime, adresu i odgovornost svakog proizvođača i svakog predloženog proizvodnog mjesta ili pogona uključenog u proizvodnju i ispitivanje.

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 se napisati tako da pruži odgovarajuću sliku o vrsti primijenjenih postupaka.

U tu svrhu on mora sadržavati najmanje sljedeće:

- navod o različitim fazama proizvodnje kako bi se moglo ocijeniti može li primijenjeni postupak proizvodnje dovesti do neželjenih promjena u sastavu,
- pojedinosti o mjerama opreza poduzetim radi osiguranja homogenosti gotovog proizvoda, ako se radi o neprekinutoj proizvodnji,

- stvarnu proizvodnu formulu s kvantitativnim podacima za sve korištene tvari, pri čemu se količine pomoćnih tvari mogu izraziti u približnim vrijednostima ukoliko to zahtijeva farmaceutski oblik; mora navesti i sve tvari koje se mogu izgubiti tijekom proizvodnje; kao i rok valjanosti uz obrazloženje,
- navod o fazama proizvodnje u kojima se provodi uzorkovanje za kontrolna ispitivanja tijekom proizvodnje i primijenjena ograničenja, ukoliko drugi podaci iz dokumentacije koja je priložena zahtjevu pokazuju da su takva ispitivanja potrebna za kontrolu kvalitete gotovog proizvoda,
- eksperimentalne studije validacije proizvodnog postupka i gdje je to primjereno, sheme postupka validacije opsega proizvodne serije,
- za sterilne proizvode, ukoliko se za uvjete sterilizacije koriste standardi koji nisu u farmakopeji, pojedinosti o sterilizacijskim postupcima i/ili aseptičnim postupcima koji se u tu svrhu koriste.

C. KONTROLA POLAZNIH MATERIJALA

1. Opći uvjeti

U smislu ovog stavka »polazni materijali« su svi sastojci VMP i prema potrebi, spremnik s zatvaračem, kako je navedeno u točki 1. Odjeljku A ovoga Dijela.

Dokumentacija uključuje specifikacije i podatke o ispitivanjima koja se provode radi kontrole kvalitete svih serija polaznih materijala.

Rutinska ispitivanja svake serije polaznih materijala moraju se provoditi kako je navedeno u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet. Ukoliko se provode ispitivanja koja su različita od navedenih u korištenoj farmakopeji, to se mora potkrijepiti dokazom da polazni materijali u pogledu kvalitete udovoljavaju uvjetima te farmakopeje.

Ukoliko Europsko ravnateljstvo za kvalitetu lijekova i zdravstvenu skrb (*engl.* European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM) za neki polazni materijal, djelatnu tvar ili pomoćnu tvar izdaje Potvrdu o primjerenosti (*engl.* Certificate of Suitability), koja upućuje na odgovarajuću monografiju Europske farmakopeje.

Ukoliko se poziva na Potvrdu o primjerenosti, proizvođač pisanim putem podnosiocu zahtjeva mora dati jamstvo da proizvodni postupak nije bio modificiran od trenutka kada je EDQM izdalo Potvrdu o primjerenosti.

Potvrde o analizama prilažu se za polazne materijale kako bi se pokazalo da udovoljavaju određenoj specifikaciji.

1.1. Djelatne tvari

Za svakog proizvođača i sva predložena mjesta proizvodnje ili objekta uključenog u proizvodnju i ispitivanje djelatnih tvari mora se navesti njihov naziv, adrese i odgovornosti.

Proizvođač djelatne tvari ili podnositelj zahtjeva, mogu dogovoriti da proizvođač djelatne tvari sljedeće podatke za već poznatu djelatnu tvar, dostavi izravno nadležnom tijelu u zasebnom dokumentu kao Glavnu dokumentaciju za djelatnu tvar (*engl.* Active Substance Master File):

- (a) detaljan opis proizvodnog postupaka;
- (b) opis kontrole kvalitete tijekom proizvodnje;
- (c) opis validacije postupaka.

U tom slučaju proizvođač mora dostaviti podnositelju zahtjeva sve podatke koji bi mu mogli biti potrebni za preuzimanje odgovornosti za VMP. Proizvođač mora podnositelju zahtjeva pismeno potvrditi da će osigurati postojanost među serijama i da neće mijenjati proizvodni postupak ni specifikacije, a da o tome ne izvijesti podnositelja zahtjeva. U slučaju promjena potrebno je nadležnom tijelu dostaviti dokumente i pojedinosti uz zahtjev, a isto se dostavlja i podnositelju zahtjeva ako su dio njegove Glavne dokumentacije za djelatnu tvar.

Ukoliko Potvrda o primjerenosti za djelatnu tvar nije dostupna, moraju se dostaviti podaci o proizvodnom postupku, kontroli kvalitete i nečistoćama te dokazi o molekularnoj strukturi:

1. Podaci o proizvodnom postupku uključuju opis proizvodnog postupaka djelatne tvari što predstavlja obvezu podnositelja zahtjeva za proizvodnju djelatne tvari. Navode se sve tvari koje su potrebne radi proizvodnje djelatne tvari, navodeći gdje se u postupku svaka tvar koristi. Moraju se dostaviti podaci o kvaliteti i kontroli tih tvari, kao i podaci koji pokazuju da tvari udovoljavaju normama koje su prikladne za njihovu namjenu.
2. Podaci o kontroli kvalitete moraju sadržavati ispitivanja (uključujući kriterije za prihvatanje) koja se provode pri svakoj kritičnoj fazi, podatke o kvaliteti i kontroli međuproizvoda i validaciji postupaka i/ili evaluacijske studije, ako je primjereno. Podaci moraju sadržavati i ocjenu analitičkih postupaka primijenjenih na djelatnu tvar, gdje je to primjereno.
3. Podaci o onečišćenjima moraju opisivati ukupnu količinu predvidljivih onečišćenja zajedno s razinama prirodno prisutnih onečišćenja. Oni sadrže i podatke o neškodljivosti tih nečistoća, kada je to primjereno.
4. Za biotehnoške VMP, dokaz molekularne strukture uključuje shematski prikaz, aminokiselinski slijed i relativnu molekularnu masu.

1.1.1. Djelatne tvari navedene u farmakopejama

Opće i specifične monografije Europske farmakopeje primjenjive su na sve djelatne tvari koje se u njima pojavljuju.

Sastojci koji udovoljavaju uvjetima Europske farmakopeje, Hrvatske farmakopeje ili farmakopeje jedne od država članica moraju u dostatnoj mjeri udovoljavati članku 12. stavku 4. točki (i) ovoga Pravilnika. U tom slučaju, opis analitičkih metoda i postupaka može se u svakom odgovarajućem odjeljku zamijeniti primjerenim upućivanjem na odnosnu farmakopeju.

Kada je specifikacija sadržana u monografiji Europske farmakopeje ili Hrvatske farmakopeje, ili nacionalne farmakopeje države članice nedostatna da osigura kvalitetu tvari, nadležno tijelo može zatražiti od podnositelja zahtjeva primjernije specifikacije, uključujući ograničenja za specifična onečišćenja s validacijskim testom postupaka.

Nadležno tijelo o tome obavještava tijela koja su odgovorna za odnosnu farmakopeju. Nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet dostavlja tijelima odgovornima za tu

farmakopeju pojedinosti o navodnoj nedostatnosti i dodatnim specifikacijama koje su primijenjene.

Ukoliko monografija Europske farmakopeje ili Hrvatske farmakopeje za neku djelatnu tvar ne postoji, te ukoliko je djelatna tvar opisana u farmakopeji države članice, primjenjuje se ta monografija.

U slučajevima da djelatna tvar nije opisana niti u Europskoj farmakopeji, niti u Hrvatskoj farmakopeji, niti u farmakopeji države članice, može se prihvatiti udovoljavanje monografiji farmakopeje treće zemlje ukoliko se dokaže njezina prikladnost; u takvim slučajevima podnositelj zahtjeva podnosi presliku monografije popraćenu prijevodom, gdje je primjereno. Prilažu se podaci koji prikazuju sposobnost monografije da primjereno dokazuje kontrolu kvalitete djelatne tvari.

1.1.2. Djelatne tvari koje nisu u farmakopeji

Sastojci koji nisu opisani niti u jednoj farmakopeji moraju biti opisani u obliku monografije pod sljedećim naslovima:

(a) naziv sastojka, koji udovoljava uvjetima iz točke 2. Odjeljka A ovoga Dijela, nadopunjuje se bilo kojim trgovačkim ili znanstvenim sinonimima;

(b) definicija tvari, određena na način koji je sličan onome koji se upotrebljava u Europskoj farmakopeji, popraćena svim potrebnim dokazima, naročito u pogledu molekularne strukture. Ukoliko se tvari mogu opisati samo prema njihovom proizvodnom postupku, opis mora biti dovoljno podroban da označi tvar koja ima stalni sastav i učinke;

(c) postupci identifikacije mogu se opisati u obliku cjelovitih postupaka koji se primjenjuju pri proizvodnji tvari i u obliku ispitivanja koja se moraju rutinski izvoditi;

(d) ispitivanja za utvrđivanje čistoće opisuju se u odnosu na svako pojedino predvidljivo onečišćenje, naročito onih koji bi mogli imati štetni učinak, i prema potrebi, onih koji bi, s obzirom na kombinaciju tvari na koje se zahtjev odnosi, mogla imati neželjeni učinak na stabilnost medicinskog proizvoda ili poremetiti analitičke rezultate;

(e) ispitivanja i ograničenja za kontrolu parametara koji su relevantni za gotovi proizvod, poput veličine čestica i sterilnosti, moraju se opisati, a metode validirati, gdje je to primjereno;

(f) kod složenih tvari biljnog ili životinjskog podrijetla, potrebno je razlikovati slučaj u kojem višestruki farmakološki učinci zahtijevaju kemijsku, fizikalnu ili biološku kontrolu glavnih sastojaka i slučaj kad se radi o tvarima koje sadrže jednu ili više skupina sastojaka sličnog djelovanja za koje se može prihvatiti jedna sveobuhvatna metoda ispitivanja.

Ti podaci pokazuju da je predloženi niz ispitivanja dostatan za kontrolu kvalitete djelatne tvari poznatog podrijetla.

1.1.3. Fizikalno-kemijska svojstva koja mogu utjecati na bioraspoloživost

Sljedeći podaci koje se odnose na djelatne tvari, bez obzira jesu li oni navedeni u farmakopejama, moraju biti dostavljeni kao dio Općeg opisa djelatnih tvari ako oni utječu na bioraspoloživost VMP:

– oblik kristala i stupanj topljivosti,

- veličina čestica, gdje je to primjereno nakon pulverizacije,
- udio vode,
- omjer ulja/vode,
- pK/pH vrijednosti.

Prve tri alineje ovog Odjeljka se ne primjenjuju na tvari koje se koriste samo u otopini.

1.2. Pomoćne tvari (ekscipijensi)

Opće i posebne monografije Europske farmakopeje primjenjuju se na sve tvari koje se u njoj pojavljuju.

Pomoćne tvari moraju udovoljavati uvjetima primjerene monografije Europske farmakopeje ili Hrvatske farmakopeje. Ukoliko takva monografija ne postoji, moguće je upućivanje na farmakopeju države članice. U nedostatku takve monografije moguće je upućivanje na farmakopeju treće zemlje. U tom slučaju potrebno je dokazati primjerenost te monografije. Gdje je primjereno, uvjete monografije nadopunjuju dopunska ispitivanja za kontrolu parametara poput veličine čestica, sterilnosti, rezidualnih otapala. U nedostatku monografije farmakopeje, predlaže se i opravdava specifikacija. Za djelatnu tvar potrebno je slijediti uvjete za specifikaciju kako je navedeno u točkama (a) do (e) Odjeljku 1.1.2. ovoga Dijela. Moraju se dostaviti predloženi postupci i njihovi dodatni validacijski podaci.

Bojila koja se ugrađuju u VMP moraju udovoljavati uvjetima iz Pravilnika o prehranbenim aditivima (»Narodne novine«, broj 62/10)[13], osim za određene VMP za lokalnu primjenu, poput insekticidnih ovratnika i ušnih markica, gdje je primjena drugih bojila opravdana.

Bojila moraju udovoljavati načelima čistoće u skladu s Pravilnikom o prehranbenim aditivima (»Narodne novine«, broj 62/10)[14].

Za nove pomoćne tvari, to jest pomoćne tvari koji se prvi puta koriste u VMP ili se prvi puta primjenjuju na drugačiji način, potrebno je navesti pojedinosti o proizvodnji, karakteristikama i kontroli, sa literaturnim podacima o njihovoj neškodljivosti, kao i klinička te pretklinička ispitivanja.

1.3. Sustavi zatvaranja spremnika

1.3.1. Djelatna tvar

Moraju se osigurati podaci o sustavu zatvaranja spremnika za djelatnu tvar. Količina traženih podataka određuje se prema fizikalnom stanju djelatne tvari (tekućina, kruta tvar).

1.3.2. Gotov proizvod

Moraju se osigurati podaci o sustavu zatvaranja spremnika za gotov proizvod. Količina traženih podataka određuje se prema načinu primjene VMP i prema fizikalnom stanju proizvoda (tekućina, kruta tvar).

Materijali koji se koriste za pakiranje moraju udovoljavati uvjetima primjerene monografije Europske farmakopeje ili Hrvatske farmakopeje. Ukoliko takva monografija

ne postoji, moguće je upućivanje na farmakopeju države članice. U nedostatku takve monografije moguće je upućivanje na farmakopeju treće zemlje. U tom slučaju potrebno je dokazati primjenjivost te monografije.

U nedostatku monografije farmakopeje, za materijale koji se koriste za pakiranje predlaže se i opravdava specifikacija.

Prilažu se znanstveni podaci o izabranim materijalima koji se koriste za pakiranje i njihovoj prikladnosti.

Za nove materijale koji se koriste za pakiranje u doticaju s proizvodom, potrebno je priložiti podatke o njihovom sastavu, proizvodnji i neškodljivosti.

Za svako doziranje ili proizvod za primjenu, koji se nalazi uz VMP potrebno je osigurati specifikacije i, ukoliko je primjereno, njihove karakteristike.

1.4. Tvari biološkoga podrijetla

Ako se u proizvodnji VMP koriste polazni materijali poput mikroorganizama, tkiva biljnog ili životinjskog podrijetla, stanice ili tjelesne tekućine (uključujući krv) ljudskog ili životinjskog podrijetla ili pak biotehnoške stanice, mora se opisati i dokumentirati podrijetlo i povijest polaznih materijala.

Opis polaznog materijala mora uključiti proizvodnu strategiju, postupke pročišćavanja/inaktivacije i njihovu validaciju te sve kontrolne postupke tijekom proizvodnje kako bi se osigurala kvaliteta, neškodljivost i ujednačenost među serijama gotovog proizvoda.

Kada se koriste kulture iz staničnih banaka, mora se dokazati da su stanice ostale nepromijenjene na razini pasaže koja se koristi za proizvodnju i nakon nje.

Sjemenski materijali, stanične banke i skupni uzorci seruma te, kada je to moguće, polazni materijali od kojih se oni dobivaju, moraju se ispitati na strane tvari.

Kada se koriste polazni materijali ljudskog ili životinjskog podrijetla moraju se opisati postupci koji osiguravaju odsutnost od potencijalnih patogena.

Ako je prisutnost potencijalnih vanjskih patogena neizbježna, materijal se upotrebljava jedino ako daljnja obrada osigurava njihovo uklanjanje i/ili inaktivaciju, a navedeno se mora validirati.

Dostavljena dokumentacija mora dokazati da sjemenski materijali, stanične banke, serije seruma i ostali materijali životinjskog podrijetla značajni za prijenos TSE udovoljavaju Uputi za provedbu smjernica za smanjivanje rizika prijenosa uzročnika životinjskih spongiformnih encefalopatija putem humanih i veterinarskih medicinskih proizvoda, kao i sa pripadajućom monografijom Europske farmakopeje. U svrhu dokazivanja može se koristiti Potvrda o primjerenosti izdana od EDQM, s upućivanjem na relevantnu monografiju Europske farmakopeje.

D. KONTROLNA ISPITIVANJA KOJA SE PROVODE U MEĐUFAZAMA PROIZVODNOG POSTUPKA

Dokumentacija uključuje pojedinosti koje se odnose na kontrolna ispitivanja proizvoda koja se mogu provoditi u međufazama proizvodnog postupka, u svrhu osiguravanja dosljednosti tehničkih karakteristika i proizvodnog postupka.

Ta su ispitivanja ključna za provjeru sukladnosti VMP s formulacijom ukoliko podnositelj zahtjeva iznimno predloži analitičku metodu za ispitivanje gotovog proizvoda koja ne uključuje ispitivanja svih djelatnih tvari (ili svih pomoćnih sastojaka koji podliježu istim uvjetima kao i djelatne tvari).

Isto se primjenjuje ukoliko kontrola kvalitete gotovog proizvoda ovisi o kontrolnim ispitivanjima tijekom postupka, naročito ako je tvar definirana proizvodnim postupkom.

Ukoliko se međuproizvod može pohraniti prije daljnje prerade ili prije prvog ugrađivanja, na temelju podataka koji proizlaze iz studija stabilnosti mora se definirati rok valjanosti za međuproizvod.

E. ISPITIVANJA GOTOVOG PROIZVODA

U pogledu kontrole 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 postupku sve jedinice proizvedene u određenom vremenskom razdoblju.

U zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet moraju se navesti sva ispitivanja koja se rutinski provode na svakoj seriji gotovoga proizvoda. Mora se dokazati učestalost ispitivanja koji se ne provode rutinski te navesti granice specifikacije prije stavljanja u promet.

Dokumentacija uključuje pojedinosti koje se odnose na kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda prije stavljanja u promet. Dokumentacija se podnosi u skladu s niže navedenim uvjetima.

Odredbe općih monografija Europske farmakopeje, ili ako njih nema, Hrvatske farmakopeje ili nacionalne farmakopeje države članice, primjenjuju se na sve proizvode koji su obuhvaćeni tim odredbama.

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, Hrvatske farmakopeje, ili farmakopeje države članice, mora se dostaviti dokaz da bi gotovi proizvod, da se ispituje u skladu s tim monografijama, ispunjavao uvjete koje ta farmakopeja propisuje za odnosni farmaceutski oblik.

1. Opće karakteristike gotovog proizvoda

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

Mora se posebno opisati uvjete ispitivanja i, prema potrebi, korištenu opremu te standarde kad god oni nisu navedeni u Europskoj farmakopeji ili u Hrvatskoj farmakopeji, ili farmakopeji država članica; isto vrijedi i za slučajeve kada metode koje propisuju te farmakopeje nisu primjenljive.

Također, za krute farmaceutske oblike koji se moraju primjenjivati oralno moraju se provesti in vitro studije o oslobađanju i brzini otapanja djelatnih tvari, osim ukoliko se

opravda drugačije postupanje. Te se studije provode i ako se radi o drugim načinima primjene, ukoliko nadležno tijelo smatra da je to potrebno.

2. Identifikacija i utvrđivanje djelatne tvari

Djelatna tvar identificira se i analizira na reprezentativnom uzorku uzetom iz proizvodne serije ili na određenom broju već odmjerenih jedinica koje se analiziraju pojedinačno.

Ukoliko ne postoji odgovarajuće opravdanje, 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 opravdavati maksimalne prihvatljive granice odstupanja u sadržaju djelatne tvari u gotovom proizvodu do isteka predloženog roka valjanosti.

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

In vivo ili *in vitro* biološka analiza obvezna je kada fizikalno-kemijske metode ne mogu osigurati primjerene podatke o kvaliteti proizvoda. Takva analiza, gdje je moguće, uključuje referentne materijale i statističke analize koje omogućavaju izračun granica pouzdanosti. Ukoliko se na gotovom proizvodu ta ispitivanja ne mogu provesti, ona se mogu obaviti u međufazi, što je god moguće kasnije u proizvodnom postupku.

Ukoliko tijekom proizvodnje gotovog proizvoda dođe do njegovog raspadanja (degradacije), naznačuju se najviše prihvatljive razine pojedinačnih i ukupnih degradacijskih produkata neposredno nakon proizvodnje.

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, gdje je to primjereno, kemijsko te ukoliko je potrebno toksikološko-farmakološko istraživanje promjena do kojih je došlo kod djelatne tvari te, po mogućnosti, opis svojstava i/ili utvrđivanje produkata razgradnje.

3. Identifikacija i utvrđivanje sastava pomoćne tvari

Identifikacijska ispitivanja i ispitivanja gornjih i donjih ograničenja obvezna su za svaki pojedinačni antimikrobni konzervans i za svaku pomoćnu tvar koja je podložna utjecaju bioraspoloživosti djelatne tvari, osim ukoliko se bioraspoloživost ne jamči drugim odgovarajućim ispitivanjima. Identifikacijska ispitivanja i ispitivanja gornjih ograničenja obvezna su za svaki antioksidans i svaku pomoćnu tvar podložnu neželjenom utjecaju na fiziološke funkcije, uključujući ispitivanje gornjeg ograničenja za antioksidanse u vrijeme stavljanja u promet.

4. Ispitivanje neškodljivosti

Pored rezultata toksikološko-farmakoloških ispitivanja koji se prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet, pojedinosti ispitivanja neškodljivosti,

poput sterilnosti i bakterijskih endotoksina, uključuju se u analitičke pojedinosti kada god takve pretrage moraju biti rutinski poduzete kako bi se provjerila kvaliteta proizvoda.

F. ISPITIVANJE STABILNOSTI

1. Djelatna tvar

Mora se navesti razdoblje ponovnog ispitivanja i uvjete čuvanja djelatne tvari osim u slučaju kada je djelatna tvar predmet monografije Europske farmakopeje i kada proizvođač gotovog proizvoda u potpunosti ponovno ispituje djelatnu tvar neposredno prije njezine primjene u proizvodnji gotovog proizvoda.

Podaci o stabilnosti dostavljaju se u svrhu potpore definiranih razdoblja ponovnih ispitivanja i uvjeta čuvanja. Dostavlja se i popis vrsta provedenih sigurnosnih studija, korištenih protokola, analitičkih postupaka i njihove validacije, uz detaljne rezultate. Mora se osigurati i opis održavanja stabilnosti sa sažetkom protokola.

Međutim, ukoliko je za djelatnu tvar iz predloženog izvora dostupna Potvrda o primjerenosti i koja navodi razdoblje ponovnog ispitivanja i uvjeta čuvanja, tada za djelatnu tvar iz toga izvora nije potrebno predati podatke o stabilnosti.

2. Gotov proizvod

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

Moraju se navesti detaljni rezultati i vrste provedenih studija stabilnosti, korištenih protokola, analitičkih postupaka i njihove validacije.

Ukoliko gotov proizvod zahtijeva otapanje u tekućini ili razrjeđivanje prije primjene, moraju se navesti pojedinosti u pogledu predloženog roka valjanosti i specifikaciju za otopljeni/razrijeđeni proizvod, uz odgovarajuće podatke o stabilnosti.

U slučaju spremnika s višestrukim dozama, gdje je to primjereno, podaci o stabilnosti upisuju se radi opravdavanja roka valjanosti proizvoda nakon što je prvi puta otvoren te se definira specifikacija za rok valjanosti.

Ukoliko je gotov proizvod podložan brzom razgradnji, podnositelj zahtjeva to mora navesti te opisati 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 se navesti najveća prihvatljiva razina pojedinačnih i ukupnih produkata razgradnje po isteku roka valjanosti.

Mora se priložiti studija 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.

Mora se priložiti i opis održavanja stabilnosti sa sažetkom protokola.

G. OSTALI PODACI

Podaci o kvaliteti VMP, a koji nisu obuhvaćeni prethodnim odjeljcima mogu se uključiti u dokumentaciju.

Za lijekovite premikse (proizvode namijenjene umješavanju u lijekovitu hranu za životinje), moraju se dostaviti podaci o njegovom udjelu, uputama za umješavanje, homogenosti unutar hrane za životinje, podudarnosti/prikladnosti za hranu za životinje, stabilnosti unutar hrane za životinje i predloženi rok valjanosti unutar hrane za životinje. Mora se dostaviti i specifikacija za lijekovitu hranu za životinje, proizvedenu korištenjem tih premiksa u skladu sa preporučenim uputama za uporabu.

DIO 3.

ISPITIVANJE NEŠKODLJIVOSTI I ISPITIVANJE NA REZIDUE

Pojedinosti i dokumenti koji se prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet temeljem članka 12. stavka 4. točke (j) druge i četvrte alineje ovoga Pravilnika dostavljaju se u skladu sa uvjetima navedenima u daljnjem tekstu.

A. ISPITIVANJE NEŠKODLJIVOSTI

POGLAVLJE I. PROVOĐENJE ISPITIVANJA

Dokumentacija o neškodljivosti mora ukazati na:

- (a) moguću toksičnost VMP i sve štetne i neželjene učinke koji mogu nastati u predloženim uvjetima primjene na životinjama; oni se moraju ocijeniti u odnosu na težinu patološkog stanja;
- (b) moguće štetne učinke koje rezidue VMP, ili tvari u hrani dobivenoj od liječenih životinja, mogu imati na čovjeka, te koje poteškoće te rezidue mogu uzrokovati u industrijskoj preradi hrane;
- (c) moguće opasnosti do kojih može doći ako se ljudi izlažu VMP, primjerice tijekom primjene na životinjama;
- (d) moguće opasnosti za okoliš do kojih može doći zbog primjene VMP.

Svi rezultati moraju biti pouzdani i općeprihvatljivi. Kad je to primjereno moraju se primijeniti matematički i statistički postupci pri razradi eksperimentalnih metoda i ocjenjivanja rezultata. Pored toga, moraju se dostaviti podaci o mogućem terapijskom učinku proizvoda i o opasnostima vezanim uz njegovu primjenu.

U nekim slučajevima može biti potrebno ispitati metabolite izvornoga spoja ukoliko su oni rezidue.

Pomoćna tvar koja se prvi put upotrebljava u farmaceutskom području smatra se djelatnom tvari.

1. Iscrpan opis proizvoda i njegovih djelatnih tvari

- međunarodni nezaštićeni naziv (engl. International nonproprietary name, INN),
- ime u skladu s nomenklaturom Međunarodne unije za čistu i primijenjenu kemiju (engl. International Union of Pure and Applied Chemistry Name, IUPAC),

- CAS broj (engl. Chemical Abstract Service),
- terapijska, farmakološka i kemijska klasifikacija,
- sinonime i kratice,
- strukturnu formulu,
- molekulsku formulu,
- molekulsku masu,
- stupanj nečistoće,
- 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.,
- formulacija proizvoda;

2. Farmakologija

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

Farmakološka ispitivanja mogu pomoći i u razumijevanju toksikoloških pojava. Pored toga, ukoliko VMP 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 VMP.

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.

2.1. Farmakodinamika

Moraju se dostaviti podaci o mehanizmu djelovanja djelatne tvari, zajedno sa podacima o primarnom i sekundarnom farmakodinamičkom učinku radi razumijevanja bilo kojeg neželjenog učinaka u pokusnih životinja.

2.2. Farmakokinetika

Moraju se priložiti podaci o sudbini djelatne tvari i njezinih metabolita u vrstama koje su korištene za toksikološke studije, a oni moraju obuhvaćati apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje (*engl.* absorption, distribution, metabolism and excretion, ADME). Podaci se odnose na dobivene rezultate koji sadrže vrijednosti za dozu/učinak u farmakološkim i toksikološkim studijama, kako bi se odredila primjerena izloženost. Usporedba sa farmakokinetičkim podacima dobivenim u studijama na ciljnim vrstama životinja iz Odjeljka A.2. Poglavlja I. Dijela 4.ove Glave, mora se uključiti u Dio 4. radi određivanja važnosti dobivenih rezultata u toksikološkim studijama za toksičnost po ciljne vrste životinja.

3. Toksikologija

Dokumentacija o toksikološkim studijama mora slijediti smjernice koje je Agencija objavila o općem pristupu ispitivanja i smjernicama za pojedine studije. Te smjernice uključuju:

1. osnovna ispitivanja koje se zahtijevaju za sve nove VMP za primjenu na životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane kako bi se procijenila neškodljivost bilo kojih rezidua prisutnih u hrani;
2. dopunska ispitivanja mogu se tražiti ovisno o posebnim toksikološkim pitanjima, poput onih povezanih sa građom, razredom i načinom djelovanja djelatne tvari;
3. posebna ispitivanja koja mogu pomoći u interpretaciji podataka dobivenih osnovnim ili dopunskim ispitivanjima.

Studije se obavljaju na djelatnoj tvari, a ne na gotovom proizvodu. Ukoliko su potrebne studije gotovog proizvoda, to je u niže navedenom tekstu.

3.1. Toksičnost jedne doze

Ispitivanja toksičnosti jedne doze mogu se koristiti za predviđanje:

- mogućih učinaka akutnog predoziranja kod ciljnih vrsta životinja,
- mogućih učinaka slučajne primjene na čovjeku,
- doza koje se mogu korisno upotrijebiti u studijama ponovljenih doza.

Ispitivanja toksičnosti jedne doze služe za dokazivanje akutnog toksičnog učinke tvari te vrijeme potrebno za njihovu pojavu ili nestanak.

Studije koje se moraju provesti odabiru se u svrhu osiguravanja podataka o neškodljivosti primjerice ako se očekuje da bi osoba koja primjenjuje VMP mogla biti znatno izložena udisanjem ili preko kože, putovi primjene moraju se ispitati.

3.2. Toksičnost ponovljene doze

Ispitivanja toksičnosti ponovljene doze 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 farmakološki djelatnim tvarima ili VMP namijenjenih isključivo za životinje 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 te trajanje ispitivanja moraju se odrediti uzimajući u obzir predložene uvjete kliničke primjene. Istraživač mora iznijeti razloge za opseg i trajanje ispitivanja te za odabrane doze.

Ukoliko se radi o tvarima ili VMP koji su namijenjeni životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, ispitivanje toksičnosti ponovljene doze mora trajati 90 dana i mora se provesti na glodavcima i drugim vrstama životinja koje nisu glodavci s ciljem određivanja ciljnih organa i granica toksičnosti i određivanja prikladne vrste i doze koja se koristi u ispitivanjima kronične toksičnosti, ukoliko je prikladno.

Istraživač mora iznijeti razloge za odabir vrsta, uzimajući u obzir dostupno znanje o metabolizmu proizvoda u životinja i ljudi. Ispitivana tvar mora se primijeniti peroralno. Istraživač mora jasno navesti i obrazložiti metodu i učestalost primjene te trajanje ispitivanja.

Najveću dozu mora odrediti tako da se uoče štetni učinci. Najniža doza ne smije izazvati nikakve znakove 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 spoznaja u tom trenutku.

Ukoliko se radi o kombinaciji poznatih tvari koje su istražene u skladu s odredbama ovoga Pravilnika, istraživač može, navodeći razloge za to, na odgovarajući način pojednostavniti ispitivanja s ponovljenim dozama, osim ako su ispitivanja toksičnosti otkrila pojavu povećane toksičnosti ili novih toksičnih učinaka.

3.3. Podnošljivost kod ciljnih vrsta životinja

Mora se dostaviti sažetak podataka o svim znakovima nepodnošljivosti koji su uočeni tijekom ispitivanja provedenih na ciljnim životinjskim vrstama u skladu sa uvjetima iz Odjeljka B Poglavlja I. Dijela 4. ove Glave. Moraju se navesti ispitivanja koja se odnose na doze kod kojih se javila nepodnošljivost te vrste i pasmine životinja. Moraju se dostaviti pojedinosti o svim neočekivanim fiziološkim promjenama. Potpuno izvješće o tim ispitivanjima mora biti uključeno u Dio 4.

3.4. Toksični učinak na reprodukciju i razvoj ploda

3.4.1. Studija učinka na reprodukciju

Svrha ove studije je utvrditi moguće oštećenje reproduktivnih funkcija kod mužjaka ili ženki ili štetne učinke na potomstvo koji su posljedica davanja VMP ili tvari koja se istražuje.

Ukoliko se radi o farmakološki djelatnim tvarima ili VMP koji su namijenjeni životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, studija utjecaja na reprodukciju mora obuhvatiti više generacija, osmišljena da se otkrije bilo koji učinak na reprodukciju sisavaca. To uključuje učinke na plodnost mužjaka i ženki, pripust, koncepciju, implantaciju, sposobnost održavanja gravidnosti, porod, laktaciju, preživljavanje, rast i razvoj potomstva od poroda do odbića, spolnu zrelost i posljedičnu reproduktivnu funkciju potomstva i odraslih.

Moraju se primijeniti najmanje tri različite doze. Najveća doza mora se odrediti tako da štetni učinci budu uočeni. Kod najniže doze ne bi se smjeli javiti nikakvi znakovi toksičnosti.

3.4.2. Studija učinka toksičnosti na razvoj ploda

U slučaju farmakološki djelatnih tvari ili VMP koji su namijenjeni primjeni na životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, obavljaju se ispitivanja toksičnosti na razvoj ploda. Ta ispitivanja su osmišljene kako bi otkrila bilo koje štetne učinke na gravidnu ženku i razvoj zametka i ploda nakon izlaganja ženke, od implantacije oplodjene stanice tijekom gravidnosti do dana prije predviđenog termina poroda. Ovi štetni učinci obuhvaćaju pojačanu toksičnost u odnosu na onu zapaženu u negravidnih ženki, smrti zametka ili ploda, promijene u rastu ploda, te strukturnim promjenama ploda. Zahtijeva se ispitivanje toksičnosti na razvoj ploda štakora. Zavisno od rezultata ispitivanja, može se provesti studija na drugoj vrsti životinja, u skladu s ustanovljenim smjernicama.

U slučaju farmakološki djelatnih tvari ili VMP koji nisu namijenjeni primjeni na životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, obavljaju se ispitivanja toksičnosti na razvoj ploda na barem jednoj vrsti životinja, koja može biti ciljna vrsta, ukoliko je proizvod namijenjen za primjenu u ženskih životinja koje se mogu koristiti za rasplod. Međutim, ukoliko bi primjena VMP rezultirala značajnom izlaganju osoba koje ga primjenjuju, moraju se obaviti standardne studije utjecaja toksičnosti.

3.5. Genotoksičnost

Ispitivanje moguće genotoksičnosti provodi se kako bi se otkrile promjene koje tvar može uzrokovati u genskom materijalu stanica. Svaka tvar namijenjena za izradu VMP koja se koristi prvi puta, mora biti procijenjena na genotoksična svojstva.

Uobičajeno se na djelatnoj tvari provodi standardni skup *in vitro* i *in vivo* testova na genotoksičnost u skladu s ustanovljenim smjernicama. U nekim slučajevima može biti nužno ispitati jedan ili više metabolita koji se pojavljuju kao rezidue u hrani.

3.6. Kancerogenost

Odluka o tome mora li zahtijevati ispitivanja kancerogenosti ovisi o rezultatima ispitivanja genotoksičnosti, odnosa strukture-aktivnosti i rezultata ispitivanja sustavne toksičnosti koji bi mogli biti važni za neoplastične lezije u dugotrajnim studijama.

Razmatra se svaka poznata specifičnost vrste na mehanizam toksičnosti, kao i svaka razlika u metabolizmu između ispitivanih vrsta životinja, ciljnih vrsta životinja i ljudi.

Ukoliko je ispitivanje kancerogenosti nužno, uobičajeno se zahtijeva dvogodišnje ispitivanje na štakorima, te 18-mjesečno ispitivanje na miševima. Uz primjereno znanstveno obrazloženje, studije kancerogenosti mogu se provoditi na jednoj vrsti glodavaca, po mogućnosti na štakorima.

3.7. Izuzeća

Ukoliko je VMP namijenjen za lokalnu primjenu, ispituje se sustavna apsorpcija kod ciljnih životinjskih vrsta. Ako se dokaže da je sustavna apsorpcija zanemariva, ne mora se provoditi ispitivanje toksičnosti ponovljene doze, ispitivanja toksičnosti na reprodukciju i ispitivanja kancerogenosti, osim ako:

- se može očekivati da će životinja pod namijenjenim uvjetima primjene progutati VMP, ili
- se pod namijenjenim uvjetima primjene, može očekivati da korisnik VMP njemu bude izložen na drugi način osim preko kože, ili
- djelatna tvar ili metaboliti mogu ući u hranu ako potječu od liječene životinje.

4. Ostali uvjeti

4.1. Posebna ispitivanja

Za posebne skupine tvari ili ukoliko učinci koji su zamijećeni tijekom ispitivanja ponovljene doze u životinja uključuju promjene koje su indikativne za npr. imunosupresiju, neurotoksičnost ili endokrinu disfunkciju, zahtijevat će se daljnje ispitivanje tj. ispitivanje senzibilizacije ili ispitivanja neurotoksičnosti s naknadnim očitovanjem. Ovisno o prirodi proizvoda, može biti nužno provesti dodatna ispitivanja kako bi se procijenio mehanizam toksičnog učinka ili moguće nadražujuće djelovanje. Takva se ispitivanja obično provode sa gotovim VMP.

Pri planiranju ispitivanja i ocjene rezultata, moraju se uzeti u obzir znanstvene spoznaje i ustanovljene smjernice.

4.2. Mikrobiološke osobitosti rezidua

4.2.1. Mogući učinci na crijevnu mikrofloru ljudi

U skladu s ustanovljenim smjernicama mora se istražiti mogući štetni učinak rezidua antimikrobnih tvari koje predstavljaju opasnost za crijevnu mikrofloru ljudi.

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

U određenim slučajevima može biti nužno provesti ispitivanje za određivanje da li mikrobiološki djelatne rezidue mogu imati utjecaja na tehnološki postupak u industrijskoj preradi hrane.

4.3. Opažanja učinaka kod ljudi

Moraju se dostaviti podaci koji pokazuju da li se farmakološki djelatne tvari iz VMP koriste kao medicinski proizvodi za liječenje ljudi. U tom slučaju, potrebno je napisati izvješće o svim opaženim učincima (uključujući nuspojave) kod ljudi i o njihovom uzroku, u mjeri u kojoj ti učinci mogu biti važni za ocjenjivanje VMP, pri tom uzimajući u obzir rezultate ispitivanja iz stručne literature; ukoliko se sastojci VMP više ne upotrebljavaju ili se više ne upotrebljavaju kao medicinski proizvodi za liječenje ljudi za to se moraju navesti razlozi.

4.4. Razvoj otpornosti

U slučaju VMP, nužni su podaci o mogućem nastanku otpornih bakterija koje su od značenja za zdravlje ljudi. Posebice je važan mehanizam nastanka otpornosti. Gdje je to nužno, predlažu se mjere koje će spriječiti razvoj otpornosti pri primjeni VMP.

Otpornost povezana s kliničkom primjenom VMP mora biti u skladu sa Dijelom 4. ove Glave. Gdje je to potrebno, upućuje se na podatke iz Dijela 4. ove Glave.

5. Sigurnost za osobu koja primjenjuje proizvod

Ovaj odjeljak razmatra učinke utvrđene u prethodnim odjeljcima, ovisno vrsti i opsegu izlaganja ljudi proizvodima, radi sastavljanja prikladnih upozorenja za korisnike i ostalih mjera upravljanja rizikom.

6. Procjena rizika za okoliš

6.1. Procjena rizika za okoliš od VMP koji nisu ili ne sadrže genetski modificirane organizme

Svrha procjene rizika za okoliš od VMP je procijeniti moguće štetne učinke, primjene VMP na okoliš, te radi prepoznavanja rizika takvih učinaka. Ovom procjenom također se moraju utvrditi sve mjere opreza potrebne za smanjenje takvog rizika.

Procjena se obično obavlja u dvije faze. Prva faza procjene je obvezna. Pojediniosti o procjeni obavljaju se u skladu sa prihvaćenim smjernicama. Ona naznačuje potencijalno izlaganje okoliša proizvodu i razinu rizika povezanog sa takvim izlaganjem uzimajući u obzir:

- ciljnu vrstu životinja, te predloženi način primjene,
- način primjene proizvoda, a naročito mogući opseg u kojem proizvod izravno dopire u okoliš,
- moguće izlučivanje proizvoda, njegovih djelatnih tvari ili bitnih metabolita u okoliš putem liječenih životinja; njihova postojanost u takvim izlučevinama;
- zbrinjavanje neupotrijebljenih VMP ili drugih otpadnih proizvoda.

U drugoj fazi istražuje se daljnja sudbina i učinci proizvoda na dijelove ekološkog sustava, u skladu s utvrđenim smjernicama. Pritom se mora uzeti u obzir opseg izloženosti proizvoda okolišu te raspoloživi podaci o fizikalnim/kemijskim, farmakološkim i/ili toksikološkim svojstvima odnosne tvari uključujući i metabolite, ako se dokaže rizik, dobivene tijekom provođenja drugih ispitivanja i pokusa propisanih ovim Pravilnikom.

6.2. Procjena rizika za okoliš od VMP koji su ili sadrže genetski modificirane organizme

U slučaju VMP koji su ili sadrže genetski modificirane organizme, uz zahtjev moraju se priložiti dokumenti koji su propisani Pravilnikom o procjeni rizika za namjerno uvođenje genetski modificiranih organizama u okoliš (»Narodne novine«, broj 136/06)[\[15\]](#).

POGLAVLJE II. PREDSTAVLJANJE PODATAKA I DOKUMENATA

Dokumentacija o ispitivanju neškodljivosti uključuje sljedeće:

- kazalo svih ispitivanja koje su uključena u dokumentaciju,

- izjavu koja potvrđuje da su uključeni svi podaci, povoljni ili nepovoljni koji su podnositelju zahtjeva u vrijeme podnošenja zahtjeva bili poznati,
- opravdanje za izostavljanje bilo kakve vrste ispitivanja,
- objašnjenje za uključivanje alternativne vrste ispitivanja,
- raspravu o doprinosu svakog ispitivanja koje prethodi ispitivanju obavljenom u skladu sa dobrom laboratorijskom praksom (GLP) temeljem Pravilnika o dobroj laboratorijskoj praksi i verifikaciji njene primjene kod ispitivanja veterinarsko-medicinskih proizvoda (»Narodne novine«, broj 69/07)[16], može imati na cjelokupnu procjenu rizika.

Svako izvješće o ispitivanju sadrži:

- presliku plana ispitivanja (protokol),
- izjavu o udovoljavanju dobroj laboratorijskoj praksi, gdje je primjenjivo,
- opis korištenih metoda, opreme i materijala,
- opis i opravdanje sustava ispitivanja,
- opis dobivenih rezultata, dovoljno detaljan kako bi se omogućila kritička procjena rezultata, nezavisno od tumačenja autora,
- statističku analizu rezultata, gdje je primjereno,
- raspravu o rezultatima, s napomenom o uočenim i neuočenim razinama učinaka, te o bilo kojim neuobičajenim rezultatima,
- detaljan opis i cjelovitu raspravu o rezultatima ispitivanja o neškodljivosti djelatne tvari, te njezinu važnost za procjenu potencijalnih rizika za zdravlje ljudi u obliku rezidua.

B. ISPITIVANJA NA REZIDUE

POGLAVLJE I. PROVOĐENJE ISPITIVANJA

1. Uvod

Za potrebe ovog Priloga, primjenjuju se pojmovi iz Pravilnika o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih proizvoda u hrani životinjskog podrijetla (»Narodne novine«, broj 75/08, 25/09 i 15/10).[17]

Svrha proučavanja deplecije rezidua iz jestivih tkiva ili jaja, mlijeka i meda dobivenih iz liječenih životinja jest odrediti pod kojim uvjetima i u kojem opsegu rezidue mogu opstati u hrani dobivenoj od tih životinja. Također, ispitivanja omogućuju određivanje karencije.

U slučaju VMP namijenjenih primjeni na životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, dokumentacija o reziduama pokazuje:

1. do koje mjere, koliko dugo rezidue VMP ili njihovi metaboliti opstaju u jestivim tkivima liječene životinje ili u mlijeku, jajima i/ili među dobivenim od tih životinja;

2. da je u svrhu sprečavanja bilo kakvih rizika po zdravlje potrošača hrane dobivene od liječenih životinja, ili poteškoća u industrijskoj preradi hrane moguće utvrditi stvarne karence koje se mogu pratiti u uvjetima farmaskog uzgoja životinja;
3. da su analitičke metode korištene u ispitivanju deplecije rezidua validirane kako bi osigurale da podneseni podaci o reziduama budu primjerena osnova za određivanje karence.

2. Metabolizam i kinetika rezidua

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

Potrebno je podnijeti sažetak farmakokinetičkih podataka s upućivanjem na farmakokinetička ispitivanja u ciljnih vrsta životinja iz Dijela 4. ove Glave. Nije potrebno podnijeti potpuno izvješće ispitivanja.

Svrha farmakokinetičkih ispitivanja s obzirom na rezidue VMP kako bi se procijenila apsorpcija, raspodjela, metabolizam i izlučivanje proizvoda u ciljnoj vrsti životinja.

Gotov proizvod ili formulacija, koji ima usporedive karakteristike u smislu biodostupnosti kao i gotov proizvod, mora primijeniti na ciljnoj vrsti životinja u najvišoj preporučenoj dozi.

Mora se detaljnije opisati opseg apsorpcije VMP, uzimajući u obzir način primjene. Ukoliko se dokaže da je sustavna apsorpcija proizvoda za vanjsku primjenu zanemariva, nisu potrebna daljnja ispitivanja o reziduama.

Mora se opisati raspodjela VMP u ciljnoj životinji; mora se opisati mogućnost vezivanja za bjelančevine plazme ili prijelaz u mlijeko ili jaja te nakupljanje lipofilnih tvari.

Moraju se opisati putevi izlučivanja proizvoda iz ciljne životinje te identificirati i opisati glavne metabolite.

2.2. Deplecija rezidua

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

Nakon što pokusna životinja primi zadnju dozu VMP poslije dovoljno dugog vremena mora se odrediti količina prisutnih rezidua validiranim analitičkim metodama. Navode se tehnički postupci i pouzdanost i osjetljivost upotrijebljenih metoda.

3. Analitičke metode za određivanje rezidua

Moraju se detaljno opisati analitičke metode korištene u ispitivanjima deplecije i njihova validacija.

Moraju se opisati sljedeća svojstva:

- specifičnost,
- točnost,
- preciznost,

- granica detekcije,
- granica kvantifikacije,
- praktičnost i primjenjivost pod uobičajenim laboratorijskim uvjetima,
- osjetljivost na različite utjecaje,
- stabilnost stvorenih rezidua.

Prikladnost predložene analitičke metode procjenjuje se u svjetlu znanstvenih i tehničkih spoznaja u vrijeme podnošenja zahtjeva.

Analitička metoda prilaže se u međunarodno dogovorenom formatu.

POGLAVLJE II. PREDSTAVLJANJE PODATAKA I DOKUMENATA

1. Identifikacija proizvoda

Osigurava se identifikacija VMP korištenih u ispitivanju, uključujući:

- sastav,
- rezultate ispitivanja fizikalnih i kemijskih (jačina i čistoća) svojstava za odgovarajuće serije,
- identifikaciju serije,
- povezanost s gotovim proizvodom,
- specifično djelovanje i radio-čistoću obilježenih tvari,
- položaj obilježenih atoma u molekuli.

Dokumentacija o ispitivanjima na rezidue uključuje:

- kazalo svih ispitivanja uključenih u dokumentaciju,
- izjavu koja potvrđuje da su uključeni svi podaci, povoljni ili nepovoljni, koji su bili poznati podnositelju zahtjeva u vrijeme podnošenja
- opravdanje za izostavljanje bilo kakve vrste ispitivanja,
- objašnjenje za uključivanje alternativne vrste ispitivanja,
- raspravu o doprinosu svakog ispitivanja koje prethodi ispitivanju obavljenom u skladu sa dobrom laboratorijskom praksom (GLP) može donijeti sveukupnoj procjeni rizika.
- prijedlog karencije.

Svako izvješće o ispitivanju uključuje:

- presliku plana ispitivanja (protokol),
- izjavu o udovoljavanju dobroj laboratorijskoj praksi, gdje je primjenjivo,

- opis korištenih metoda, opreme i materijala,
- opis i opravdanje sustava ispitivanja,
- opis dobivenih rezultata, dovoljno detaljan kako bi se omogućila kritička procjena rezultata, nezavisno od tumačenja autora,
- statističku analizu rezultata, gdje je to primjereno,
- raspravu o rezultatima,
- objektivnu raspravu o rezultatima, te prijedlog karencije kojom se osigurava da nikakve rezidue koje bi mogle biti opasne za potrošače ne budu prisutne u hrani dobivenoj od liječenih životinja.

DIO 4. PRETKLINIČKA I KLINIČKA ISPITIVANJA

Podaci i dokumenti koji se prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet temeljem članka 12. stavka 4. točke (j) treće alineje ovoga Pravilnika podnose se u skladu s niže navedenim uvjetima:

POGLAVLJE I. UVJETI ZA PRETKLINIČKA ISPITIVANJA

Pretklinička ispitivanja potrebna su radi ustanovljivanja farmakološke djelatnosti i podnošljivost proizvoda.

A. FARMAKOLOGIJA

A.1. Farmakodinamika

Mora se opisati farmakodinamički učinak djelatnih tvari u VMP.

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-učinak, vrijeme-učinak 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 se dokazati razlika i pokazati da je ona statistički značajna.

Drugo, potrebno je osigurati sveukupnu farmakološku procjenu djelatne tvari, sa posebnim osvrtom na mogućnost sekundarnih farmakoloških učinaka. Općenito, istražuju se učinci na važnije tjelesne funkcije.

Istražuje se bilo koji učinak ostalih karakteristika proizvoda (poput načina primjene ili formulacije) na farmakološku aktivnost djelatne tvari.

Istraživanja moraju biti šira ukoliko je preporučena doza bliža dozi koja bi mogla dovesti do neželjenih učinaka.

Eksperimentalne tehnike, ukoliko se ne radi o standardnim postupcima, moraju dovoljno detaljno opisati kako bi se mogle ponoviti, a istraživač mora utvrditi njihovu valjanost.

Eksperimentalni rezultati moraju se iznijeti jasno, a za određene vrste ispitivanja mora se navesti i njihova statističku važnost.

Osim u opravdanim slučajevima, moraju se istražiti sve kvantitativne promjene odgovora do kojih dolazi i zbog ponovljene primjene tvari.

Do fiksne/utvrđene kombinacije 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 primjenu. U drugom slučaju, kada se znanstveno opravdanje za kombinaciju u medicinskim proizvodima traži putem kliničkih ispitivanja, ispitivanjem se moraju 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. Razvoj otpornosti

Kada je to bitno, nužni su podaci o mogućem nastanku otpornih mikroorganizama klinički značajnih za VMP. Mehanizam razvoja takve otpornosti osobito je važan. Podnositelj zahtjeva mora predložiti mjere za smanjenje razvoja otpornosti s obzirom na primjenu VMP.

Kada je to bitno, upućuje se na podatke iz Dijela 3. ove Glave.

A.3. Farmakokinetika

Potrebno je dostaviti osnovne farmakokinetičke podatke koji se odnose na novu djelatnu tvar u kontekstu procjene kliničke neškodljivosti i djelotvornosti VMP.

Ciljevi farmakokinetičkih ispitivanja u ciljnih vrsta životinja mogu se podijeliti u tri glavna područja:

- opisna farmakokinetika koja omogućuje određivanje osnovnih parametara;
- primjena tih parametara u svrhu istraživanja odnosa između režima doziranja, koncentracije u plazmi i tkivu kroz vremensko razdoblje te farmakoloških, terapijskih i toksičnih učinaka;
- gdje je primjereno, uspoređivanje kinetike između različitih ciljnih vrsta i istraživanje mogućih razlika između vrsta koje utječe na neškodljivost ciljne vrste životinja i djelotvornost VMP.

Kod ciljnih vrsta životinja, farmakokinetička ispitivanja su u pravilu potrebna kao dopuna farmakodinamičkih ispitivanja kao pomoć za uspostavljanje učinkovitih režima doziranja (način i mjesto primjene, doza, vremenski razmak između doza, broj primjene VMP itd.). Mogu se zahtijevati dodatna farmakokinetička ispitivanja u svrhu uspostavljanja režima doziranja u skladu sa određenim populacijskim varijablama.

Ukoliko su farmakokinetička ispitivanja podnesena u skladu s Dijelom 3. ove Glave moguća su upućivanja na takva ispitivanja.

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.

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

- pri usporedbi nove formulacije VMP s već postojećom,
- ukoliko je potrebno, pri usporedbi novog načina ili puta primjene s već postojećim,

B. PODNOŠLJIVOST U CILJNIH ŽIVOTINJSKIH VRSTA

U ciljnih vrsta životinja istražuje se lokalna i opća podnošljivost. Svrha tih ispitivanja je utvrđivanje znakova nepodnošljivosti i uspostavljanje primjerene razine neškodljivosti koristeći preporučene putove primjene. To se postiže povećanjem ljekovite doze i/ili trajanja liječenja. Izvješće o ispitivanjima sadrži pojedinosti o svim očekivanim farmakološkim učincima i svim neželjenim reakcijama.

POGLAVLJE II. KLINIČKI UVJETI

1. Opća načela

Svrha kliničkih ispitivanja je pokazati ili potkrijepiti učinak VMP nakon primjene u predloženom režimu doziranja putem predloženog puta primjene i naznačiti njegove indikacije i kontraindikacije u skladu s vrstom, dobi, pasminom i spolom životinje, njegove upute za primjenu kao i bilo koje neželjenim reakcije koje može prouzročiti.

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

Osim u opravdanom slučaju, klinička ispitivanja provode se na kontrolnim životinjama (kontrolirani klinički pokusi). Učinkovitost rezultata uspoređuje se s rezultatima dobivenim od ciljne vrste životinja koje su dobivale VMP, odobren u EU za iste indikacije, istu ciljnu vrstu, ili placebo ili nisu dobivale terapiju. Mora se izvijestiti o svim dobivenim rezultatima, bilo pozitivnim ili negativnim.

Ustanovljena statistička načela koriste se u osmišljavanju protokola, analizi i procjeni kliničkih ispitivanja, osim u opravdanom slučaju.

Ukoliko se radi o VMP koji je u prvom redu namijenjen poboljšanju proizvodnih svojstava, posebna se pozornost posvećuje:

1. prinosu proizvoda životinjskog podrijetla,
2. kvaliteti proizvoda životinjskog podrijetla (organoleptička, nutritivna, higijenska i tehnološka kvaliteta),
3. prehrambenoj iskoristivosti i rastu ciljnih vrsta životinja,
4. općem zdravstvenom stanju ciljnih vrsta životinja.

2. Provođenje kliničkih ispitivanja

Sva se veterinarska klinička ispitivanja obavljaju u skladu sa detaljnim protokolom ispitivanja.

Klinička terenska ispitivanja provode se u skladu sa ustanovljenim načelima dobre kliničke prakse, osim u opravdanom slučaju.

Prije početka svakog terenskog 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 obaviješten pisanim putem naročito o posljedicama koje će sudjelovanje u ispitivanju imati na kasnije uklanjanje liječenih životinja ili na hranu dobivenu od liječenih životinja. Preslika obavijesti, koju je supotpisao i datirao vlasnik životinja, mora se priložiti dokumentaciji o ispitivanju.

Odredbe članaka 54., 55. i 56. ovoga Pravilnika koje se odnose na označavanje VMP analogno se primjenjuju na označavanje formulacija namijenjenih primjeni u veterinarskim kliničkim ispitivanjima, osim ako se terensko ispitivanje obavlja »slijepim« pokusom. 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

Dokumentacija o djelotvornosti uključuje svu pretkliničku i kliničku dokumentaciju i/ili rezultate ispitivanja, bili oni povoljni ili nepovoljni za VMP, u svrhu omogućavanja objektivne cjelovite procjene rizika/koristi proizvoda.

1. Rezultati pretkliničkih ispitivanja

Kada je to moguće, dostavljaju se podaci o rezultatima:

- (a) ispitivanja kojima se dokazuje farmakološko djelovanje;
- (b) ispitivanja kojima se dokazuju farmakodinamički mehanizmi koji su temelj ljekovitog učinka;
- (c) ispitivanja kojima se dokazuje glavni farmakokinetički profil;
- (d) ispitivanja kojima se dokazuje neškodljivost za ciljne vrste životinja;
- (e) ispitivanja koja istražuju otpornost.

Ukoliko bi se tijekom ispitivanja pojavili neočekivani rezultati, oni se moraju detaljno opisati.

Pored toga, sva pretklinička ispitivanja moraju sadržavati sljedeće:

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

Izostavljanje svih ili nekih gore navedenih podataka, mora se opravdati.

2. Rezultati kliničkih ispitivanja

Svaki istraživač 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 istraživača;
- (b) mjesto i datum liječenja; ime i adresa vlasnika životinje;
- (c) detaljni podaci o protokolu ispitivanja s opisom korištenih metoda, uključujući i metode slučajnog odabira i »slijepog« ispitivanja te podaci o putu primjene, planu primjene, dozi, identifikaciji pokusnih životinja, vrstama, pasminama ili sojevima, 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), uključujući pojavu i tijek drugih bolesti do kojih je došlo tijekom ispitivanja;
- (f) dijagnoza i sredstva koja su korištena za postavljanje dijagnoze;
- (g) klinički simptomi, po mogućnosti prema standardnim mjerilima;
- (h) precizna identifikacija formulacije VMP primijenjene u kliničkom ispitivanju te rezultati fizikalnih i kemijskih ispitivanja za odgovarajuću seriju;
- (i) doziranje VMP, metoda, put i učestalost primjene te mjere opreza, ako ih je bilo, koje su poduzete tijekom primjene, (trajanje injiciranja itd.);
- (j) trajanje liječenja i razdoblje naknadnog promatranja;
- (k) sve pojedinosti koje se odnose na ostale VMP koji su bili primjenjivani tijekom ispitivanja, bilo prije ili istodobno kad i ispitivani proizvod, pri čemu se dostavljaju podaci o uočenim interakcijama;
- (l) svi rezultati kliničkih ispitivanja, koji u potpunosti opisuju rezultate temeljene na načelu djelotvornosti i zaključci navedeni u protokolu kliničkog ispitivanja uz uključanje rezultata statističkih analiza, ukoliko je to primjereno;
- (m) sve pojedinosti o neočekivanim učincima, neovisno o tomu jesu li štetni ili ne, te o svim mjerama koje su zbog toga poduzete; potrebno je istražiti veza između uzroka i učinka, ako je moguće;
- (n) utjecaj na proizvodnju životinja, ako je primjereno;
- (o) učinci na kvalitetu hrane dobivene od liječenih životinja, posebice ako se radi o VMP koji su namijenjeni poboljšanju proizvodnih svojstava.
- (p) zaključak o neškodljivosti i djelotvornosti kod svakog pojedinačnog slučaja, ili sažeto u obliku učestalosti ili ostalih primjerenih varijabli gdje se radi o specifičnoj skupnoj primjeni.

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

Nositelj 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.

Kod svakog kliničkog ispitivanja, klinička zapažanja se sumiraju u pregledu ispitivanja i rezultata, posebice navodeći sljedeće:

(a) broj životinja u kontroli i ispitivanju tretiranih pojedinačno ili skupno, s podacima o vrsti, pasmini ili soju, dobi i spolu;

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

(c) u slučaju kontrolnih životinja, mora se navesti da li su:

– bile tretirane ili ne, ili

– dobile placebo, ili

– dobile neki drugi VMP koji je u EU odobren za istu indikaciju, za primjenu na istoj ciljnoj vrsti životinja, ili

– dobile istu djelatnu tvar koja se ispituje u različitoj formulaciji ili drugim putem primjene;

(d) učestalost zapaženih neželjenih reakcija;

(e) zapažanja vezana uz proizvodna svojstva životinja, ukoliko je primjereno;

(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 procjenu rezultata.

Istraživač mora iz podataka dobivenih tijekom ispitivanja na kraju donijeti opće zaključke o djelotvornosti i neškodljivosti VMP u predloženim uvjetima primjene 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 VMP 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.

U slučaju fiksne/utvrđene kombinacija, istraživač izvodi i zaključke koji se odnose na neškodljivost i djelotvornost proizvoda u usporedbi s pojedinačnom primjenom odnosnih djelatnih tvari.

GLAVA II. UVJETI ZA IMUNOLOŠKE VMP

Ne dovodeći u pitanje posebne uvjete koje zakonodavstvo EU predviđa za kontrolu i iskorjenjivanje zaraznih bolesti životinja, sljedeći se uvjeti odnose na imunološke VMP,

osim kada su proizvodi namijenjeni primjeni u nekih vrsta ili sa posebnim indikacijama kako je definirano u Glavi III. ovoga Priloga i odgovarajućim smjernicama.

DIO 1: **SAŽETAK DOKUMENTACIJE**

A. ADMINISTRATIVNI PODACI

Imunološki se VMP, koji je predmet podnošenja zahtjeva, mora se tako identificirati da se navede njegov naziv i naziv djelatne tvari, zajedno sa biološkom aktivnošću, potencijom ili titrom, ili farmaceutski oblik, put i način primjene i opis konačnog pakovanja proizvoda, uključujući pakovanje, označavanje i uputu. Diluenti se mogu pakirati zajedno sa cjepivom ili odvojeno.

U dokumentaciju se uključuje podatak o potrebnim diluentima koji se koriste za konačan pripremu cjepiva. Imunološkim VMP se smatra jedan proizvod čak i kada je potrebno više od jednog diluenta kako bi se mogli pripremiti različiti konačni proizvodi, namijenjen primjeni različitim putovima ili načinima.

Mora se navesti naziv i adresu podnositelja zahtjeva, zajedno sa nazivom i adresom proizvođača i mjesta koja su uključena u različite faze proizvodnje i kontrole (uključujući proizvođača gotovog proizvoda i proizvođača gotove tvari te gdje je bitno, naziv i adresa uvoznika).

Podnositelj zahtjeva mora navesti broj i naslove svezaka podnesene dokumentacije koju prilaže zahtjevu te ako dostavlja i uzorke, mora navesti koji su to uzorci.

Uz administrativne podatke prilažu se i preslike dokumenata koji pokazuje da je proizvođač ovlašten za proizvodnju imunoloških VMP, kako je određeno člankom 40. ovoga Pravilnika. Pored toga mora se dostaviti i popis organizama koji se koriste na mjestu proizvodnje.

Podnositelj zahtjeva prilaže popis zemalja u kojima je izdano odobrenje za stavljanje VMP u promet te popis zemalja u kojima je zahtjev podnesen ili odbijen.

B. SAŽETAK OPIS SVOJSTAVA PROIZVODA, OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP

Podnositelj mora predložiti sažetak opis svojstava proizvoda, u skladu s člankom 18. ovoga Pravilnika.

Predloženi tekst za unutarnje i vanjsko pakovanje mora biti u skladu s Glavom V. ovoga Pravilnika, zajedno s uputom o VMP ukoliko je ona potrebna temeljem članka 57. ovoga Pravilnika. Uz to, podnositelj zahtjeva osigurava jedan ili više uzoraka ili oglednih primjeraka konačnog izgleda VMP, na hrvatskom jeziku, ogledni primjerak može se predati u crno-bijeloj tehnici i u elektronskom obliku, ukoliko je od nadležnog tijela prethodno dobiveno odobrenje.

C. DETALJNA EKSPERTNA IZVJEŠĆA

Svako detaljno ekspertno izvješće koje se navodi u članku 12. stavka 4. drugom podstavku ovoga Pravilnika izrađuje se u skladu s znanstvenim spoznajama u vrijeme podnošenja zahtjeva. Ona sadrži procjenu različitih pokusa i ispitivanja, koja su sadržana u dokumentaciji za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet i mogu ukazivati na

sve ključne stavke za procjenu kvalitete, neškodljivosti i djelotvornosti imunološkog VMP. Ona daju detaljne rezultate pokusa i ispitivanja te precizne bibliografske poveznice.

Svi važni podaci moraju biti sadržani u dodatku detaljnih ekspertnih izvješća, kada god je to moguće u obliku tablice ili grafikona. Detaljna ekspertna izvješća sadrže precizna upućivanja na podatke u glavnoj dokumentaciji.

Detaljna ekspertna izvješća moraju biti potpisana i datirana, a prilažu se i podaci o obrazovanju autora, njegovoj dodatnoj edukaciji i stručnom iskustvu. Mora se jasno naznačiti profesionalni odnos autora i podnositelja zahtjeva.

DIO 2:

KEMIJSKI, FARMACEUTSKI I BIOLOŠKI/MIKROBIOLOŠKI PODACI (KVALITETA)

Svi postupci ispitivanja moraju udovoljavati nužnim načelima analize i kontrole kvalitete polaznih materijala i gotovog proizvoda, a postupci moraju biti validirani. Rezultati validacijskih ispitivanja moraju biti priloženi. Bilo koja posebna oprema i pribor koji bi mogli biti korišteni moraju se opisati dovoljno detaljno, a po mogućnosti moraju biti popraćeni dijagramom. Moraju se nadodati i formule laboratorijskih reagensa prema proizvodnom postupku, ukoliko je nužno.

U slučaju postupaka ispitivanja uključenih u RH farmakopeju, Europsku farmakopeju ili farmakopeju države članice, gore navedeni opis se može zamijeniti detaljnim upućivanjem na odnosnu farmakopeju.

Gdje je prikladno, koristi se kemijski i biološki referentni materijal Europske farmakopeje. Ukoliko se koriste drugi referentni pripravci i standardi, oni se detaljno identificiraju i opisuju.

A. POJEDINOSTI O KVALITATIVNOM I KVANTITATIVNOM SASTAVU

1. Pojediniosti o kvalitativnom sastavu

Izraz »pojediniosti o kvalitativnom sastavu« svih sastojaka imunološkog VMP podrazumijeva navođenje ili opis:

- djelatne(ih) tvari,
- sastava adjuvansa,
- sastojaka pomoćnih tvari, bez obzira na njihovu vrstu ili upotrijebljenu količinu, uključujući i konzervanse, stabilizatore, emulgatore, bojila, poboljšivače okusa, arome, markere itd,
- sastojaka farmaceutskog oblika koji se primjenjuje na životinjama.

Ovi podaci moraju se 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.

Ukoliko medicinski proizvod (pribor) nije isporučena zajedno sa imunološkim VMP, moraju se osigurati podaci o medicinskom proizvodu (priboru), ukoliko je to nužno za procjenu proizvoda.

2. Uobičajena terminologija

Bez obzira na primjenu ostalih odredbi članka 12. stavka 4. točke (c) ovoga Pravilnika, izraz »uobičajena terminologija« koristi se u opisivanju sastava imunoloških VMP:

- kod tvari koje se nalaze u Europskoj farmakopeji ili ako to nije slučaj u Hrvatskoj farmakopeji ili farmakopeji države članice, glavni naslov odnosno monografije, koja će biti obvezna za sve takve tvari, s pozivom na tu farmakopeju,
- kod ostalih tvari, međunarodni nezaštićeni naziv (INN) preporučen od strane Svjetske zdravstvene organizacije koji može biti vezan uz drugi nezaštićeni naziv ili ako njih nema točnu znanstvenu oznaku; tvari za koje ne postoji međunarodni nezaštićeni naziv niti točna znanstvena oznaka moraju se opisati navodeći kako i od čega su pripremljene odnosno zamijenjene te dajući, prema potrebi i sve druge bitne podatke,
- kod bojila, oznaku 'E' koja im je određena Pravilnikom o prehranbenim aditivima (»Narodne novine«, broj 62/10).[\[18\]](#)

3. Pojediniosti o kvantitativnom sastavu

Kako bi se dale 'pojediniosti o kvantitativnom sastavu' djelatnih tvari u imunološkom VMP moraju se, kad god je to moguće, navesti broj mikroorganizama, udio specifičnih bjelančevina, masu, broj međunarodnih jedinica (IU) ili broj jedinica biološke aktivnosti bilo u jedinici doze ili volumena, a kod adjuvansa i 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 nedvosmislene podatke o aktivnosti sastojaka, npr. navodeći imunološki učinak na kojemu se temelji metoda određivanja doze.

4. Razvoj proizvoda

Mora se obrazložiti izbor sastava, sastojaka i spremnika, a obrazloženje valja potkrijepiti znanstvenim podacima o razvoju farmaceutskog proizvoda. Mora se navesti i opravdati predoziranje.

B. OPIS POSTUPKA PROIZVODNJE

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

U tu svrhu on mora sadržavati najmanje sljedeće:

- različite faze proizvodnje (uključujući proizvodnju antigena i postupke purifikacije) kako bi se mogla ocijeniti ponovljivost (reproducibilnost) postupka proizvodnje te opasnost od neželjenih učinaka na gotove proizvode, kao što je mikrobiološka kontaminacija, prikazuje se validacija ključnih faza u postupku proizvodnje te se validacija postupka proizvodnje kao cjeline prikazuje na način da uključuje rezultate tri uzastopne serije koje su proizvedene opisanim postupcima,
- u slučaju neprekinute proizvodnje, sve pojediniosti o mjerama opreza poduzetim radi osiguranja homogenosti i ujednačenosti među serijama gotovog proizvoda,

- popis svih tvari s primjerenim fazama u kojima se koriste, uključujući one koje se tijekom proizvodnje ne mogu ponovo dokazati,
- podatke o umješavanju, s pojedinostima o kvantitativnom sastavu svih upotrijebljenih tvari,
- izjavu o fazama proizvodnje u kojima se tijekom proizvodnje provodi uzorkovanje radi kontrolnih ispitivanja.

C. PROIZVODNJA I KONTROLA POLAZNIH MATERIJALA

U smislu ovog stavka, »polazni materijali« su svi sastojci koji se upotrebljavaju za proizvodnju imunološkog VMP. Mediji za uzgoj koji se sastoje od nekoliko sastojaka korištenih za proizvodnju djelatne tvari smatraju se jednim polaznim materijalom. Ipak, dostavlja se i kvalitativni i kvantitativni sastav bilo kojeg medija za uzgoj ukoliko nadležno tijelo smatra da je taj podatak relevantan za kvalitetu gotovog proizvoda i bilo kojih rizika koji se mogu javiti. Ukoliko se za pripremu tih medija za uzgoj koriste materijali životinjskoga podrijetla, mora se uključiti i životinjska vrsta i tip tkiva.

Dokumentacija uključuje specifikacije i podatke o ispitivanjima koja se provode radi kontrole kvalitete svih serija polaznih materijala i rezultatima za sve korištene sastojke u seriji, a koji se dostavljaju u skladu s niže navedenim odredbama.

1. Polazni materijali navedeni u farmakopejama

Monografije Europske farmakopeje primjenjuju su na sve polazne materijale koji su u njima navedeni.

Što se tiče ostalih tvari, nadležno tijelo može zahtijevati pridržavanje odredbi nacionalne farmakopeje obzirom na proizvode proizvedene na njezinom teritoriju.

Za sastojke koje udovoljavaju uvjetima Europske farmakopeje ili Hrvatske farmakopeje, ili farmakopeje jedne od država članica smatrat će se da dostatno udovoljavaju članku 12. stavku 4. točki (i) ovoga Pravilnika. U tom slučaju opis analitičkih postupaka može se zamijeniti detaljnim upućivanjem na odnosnu farmakopeju.

U svim slučajevima, bojila moraju udovoljavati uvjetima propisanim Pravilnikom o prehranbenim aditivima (»Narodne novine«, broj 62/10).[\[19\]](#)

Rutinska ispitivanja koja se provode na svakoj seriji polaznih materijala moraju se navesti u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet. Ukoliko se koriste ispitivanja koja nisu navedena u farmakopeji, mora se dostaviti dokaz da polazni materijali udovoljavaju zahtjevima kvalitete iz te farmakopeje.

U slučajevima kada su specifikacija ili druge odredbe iz monografije Europske farmakopeje ili hrvatske farmakopeje ili farmakopeje država članica nedostatni da jamče kvalitetu tvari, nadležno tijelo može, od podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet zahtijevati primjerenije specifikacije. Navodna nedostatnost prijavljuje se nadležnom tijelu odgovornom za odnosnu farmakopeju.

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 presliku monografije i prema potrebi prilaže rezultate validacije postupaka ispitivanja propisanih tom monografijom te ako je potrebno njezin prijevod.

Ukoliko se koriste polazni materijali životinjskoga podrijetla, oni moraju udovoljavati relevantnim monografijama uključujući opće monografije i opća poglavlja Europske farmakopeje. Ispitivanja i provedene kontrole moraju biti primjerene polaznom materijalu.

Podnositelj zahtjeva dostavlja dokumentaciju kako bi dokazao da polazni materijali i proizvodnja VMP udovoljavaju uvjetima iz Uputa za smjernice o umanjenju rizika prijenosa uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije putem humanih i VMP, kao i uvjetima odgovarajuće monografije Europske farmakopeje. Potvrda o prikladnosti, izdana od EDQM, s upućivanjem na odnosnu monografiju Europske farmakopeje, može se koristiti kao dokaz o udovoljavanju.

2. Polazni materijali koji nisu navedeni u farmakopeji

2.1. Polazni materijali biološkoga podrijetla

Opis se dostavlja u obliku monografije.

Kada god je moguće, proizvodnja cjepiva se temelji na sjemenskom cjepnom soju i priznatim staničnim kulturama. Za proizvodnju imunoloških VMP koji se sastoje od seruma, mora navesti podrijetlo, opće zdravstveno stanje i imunološki status životinje od koje je dobiven i moraju biti navedeni izvori odabranih izvornih materijala (pulovi).

Mora se opisati i dokumentirati podrijetlo te povijest polaznih materijala, uključujući zemljopisnu regiju. 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.

Sjemenski materijal, uključujući sjemenske stanične kulture i sirovi serum za proizvodnju antiseruma moraju se identificirati i ispitati na prisutnost stranih tvari.

Moraju se dostaviti podaci o svim tvarima biološkoga podrijetla koji se koriste u svim fazama proizvodnog postupka. Ti podaci uključuju:

- pojedinosti o podrijetlu materijala,
- pojedinosti o svakom provedenom postupku prerade, purifikacije i inaktivacije, s podacima o validaciji tih postupaka i kontroli tijekom proizvodnje,
- pojedinosti o svim ispitivanjima koja su u svrhu određivanja kontaminacije provedena na svakoj seriji tvari.

Ukoliko se utvrdi ili posumnja na prisutnost stranih tvari, odgovarajući se materijal odbacuje ili se koristi u vrlo iznimnim okolnostima, samo kada daljnja prerada proizvoda osigurava njihovu eliminaciju i/ili inaktivaciju; mora se dokazati eliminacija i/ili inaktivacija takvih stranih tvari.

Ukoliko se koriste sjemenske stanične kulture, mora se dokazati da su svojstva stanica ostala nepromijenjena sve do najviše razine pasaže koja se koristi za proizvodnju.

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

Mora se dostaviti dokumentacija kojom se dokazuje da sjemenski materijali, sjemenske stanične kulture, serije seruma i ostalih materijala podrijetlom od životinjskih vrsta relevantnih za prijenos TSE, udovoljavaju Uputama za provedbu smjernica za smanjivanje rizika prijenosa uzročnika životinjskih spongiformnih encefalopatija putem humanih i veterinarskih medicinskih proizvoda, kao i uvjetima odgovarajuće monografije Europske farmakopeje. Potvrda o prikladnosti izdana od EDQM, s upućivanjem na odnosnu monografiju Europske farmakopeje, može se koristiti kao dokaz o udovoljavanju.

Ukoliko se zahtijeva, moraju se dostaviti uzorci biološkog polaznog materijala ili reagensa korištenih u postupcima ispitivanja kako bi nadležno tijelo moglo organizirati provedbu kontrolnih ispitivanja.

2.2. Polazni materijali koji nisu biološkoga podrijetla

Opis se dostavlja u obliku monografije po sljedećim poglavljima:

- naziv polaznoga materijala koji udovoljava uvjetima iz točke 2. Odjeljka A ovoga Dijela, nadopunjuje se svim trgovačkim ili znanstvenim sinonimima,
- opis polaznoga materijala u obliku kakav Europska farmakopeja upotrebljava za opis tvari,
- funkcija polaznoga materijala,
- metoda identifikacije,
- navođenje posebnih mjera opreza koje mogu biti potrebne tijekom čuvanja polaznoga materijala i ako je potrebno njegov rok valjanosti.

D. KONTROLNA ISPITIVANJA TIJEKOM PROIZVODNOG POSTUPKA

1. Dokumentacija uključuje pojedinosti koje se odnose na kontrolna ispitivanja, koja se provode na međuproizvodima radi provjere konzistencije proizvodnog postupka i gotovog proizvoda.

2. Za inaktivirana ili detoksicirana cjepiva, inaktivacija ili detoksikacija se provjerava tijekom svakog proizvodnog ciklusa, odmah nakon završetka postupka inaktivacije ili detoksikacije i nakon neutralizacije ukoliko se ona pojavljuje, no prije sljedeće faze proizvodnje.

E. KONTROLNA ISPITIVANJA GOTOVOG PROIZVODA

Opis tehnika analize gotovog proizvoda potrebno odrediti za sva ispitivanja, za procjenu kvalitete na dostatno precizan način.

Dokumentacija uključuje pojedinosti o kontrolnim ispitivanjima gotovog proizvoda. Ako se u slučaju da postoje odgovarajuće monografije, primjenjuju postupci ispitivanja ili granične vrijednosti koje su drugačije od navedenih u monografijama Europske farmakopeje ili ako ih nema u Hrvatskoj farmakopeji ili farmakopeji države članice mora se dostaviti dokaz da gotov proizvod, koji se ispituje u skladu s tim monografijama, ispunjava uvjete koje ta farmakopeja propisuje za odnosni farmaceutski oblik. Zahtjev za

izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet mora sadržavati popis ispitivanja provedenih na reprezentativnom uzorku svake serije gotovog proizvoda. Mora se navesti učestalost ispitivanja koja se ne provode na svakoj seriji. Moraju se navesti dozvoljene granice za puštanje serije u promet.

Gdje je moguće, koristi se kemijski i biološki referentni materijal Europske farmakopeje. Ukoliko se koriste ostali referentni pripravci i standardi, oni se moraju detaljno identificirati i opisati.

1. Opće karakteristike gotovog proizvoda

Ispitivanje općih karakteristika, kada je primjenjivo, odnosi se na kontrolu prosječnih masa i najvećih dopuštenih odstupanja, na mehanička, fizikalna ili kemijska ispitivanja, fizikalne karakteristike poput gustoće, pH, viskoznosti itd. Za svaku od tih karakteristika podnositelj zahtjeva u svakom pojedinom slučaju navodi specifikacije i odgovarajuće granice pouzdanosti.

2. Identifikacija djelatne tvari

Ukoliko je potrebno, provodi se posebno identifikacijsko ispitivanje.

3. Titar ili potencija serije

Na svakoj seriji provodi se kvantifikacija djelatne tvari kako bi se pokazalo da svaka serija sadrži primjerenu potenciju ili titar radi osiguravanja njezine neškodljivosti i djelotvornosti.

4. Identifikacija i analiza sastojaka adjuvansa

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

5. Identifikacija i analiza sastojaka pomoćne tvari

Ukoliko je potrebno, za pomoćne tvari moraju se provesti najmanje identifikacijska ispitivanja.

Za konzervanse se mora obvezno odrediti gornja i donja granica. Gornja granica se mora obvezno odrediti za sve druge sastojke pomoćnih tvari koje bi mogle izazvati neželjenu reakciju.

6. Ispitivanje neškodljivosti

Osim rezultata ispitivanja koji su podneseni u skladu sa Dijelom 3. ove Glave (Ispitivanje neškodljivosti), podnose se pojedinosti ispitivanja neškodljivosti serije. Ta ispitivanja moraju biti po mogućnosti, studije o predoziranju koje se provode na najmanje jednoj od najosjetljivijih ciljnih vrsta i na preporučenom putu primjene koji predstavlja najveći rizik. Rutinska primjena ispitivanja neškodljivosti serije može se otkloniti u interesu dobrobiti životinja kada je proizveden dostatan broj uzastopnih proizvodnih serija za koje je ustanovljeno da udovoljavaju ispitivanjima.

7. Ispitivanje sterilnosti i čistoće

Prema vrsti imunološkoga VMP te metodi i uvjetima proizvodnje, provode se odgovarajuća ispitivanja da se dokaže odsutnost kontaminacije slučajnim agensima ili drugim tvarima. Ukoliko se za svaku seriju rutinski primjenjuje manje ispitivanja nego što se traži relevantnom Europskom farmakopejom, provedena ispitivanja će biti ključna za udovoljavanje monografiji. Potrebno je priložiti dokaz da imunološki VMP udovoljava uvjetima, ukoliko se u potpunosti ispituje u skladu sa monografijom.

8. Rezidualna vlaga

Svaka serija liofiliziranog proizvoda ispituje se na rezidualnu vlagu.

9. Inaktivacija

Za inaktivirana cjepiva provodi se ispitivanje za provjeru inaktivacije na proizvodu u konačnom spremniku osim ukoliko je ono već provedeno u kasnoj proizvodnoj fazi.

F. KONZISTENTNOST MEĐU SERIJAMA

Kako bi se osiguralo da je kvaliteta proizvoda postojana od serije do serije i dokazalo udovoljavanje specifikacijama, mora se sastaviti potpuni protokol tri uzastopne serije sa rezultatima svih ispitivanja koji se provode tijekom proizvodnje, kao i na gotovom proizvodu.

G. ISPITIVANJE STABILNOSTI

Pojedinosti i dokumenti koji se prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet temeljem članka 12. stavka 4. točke (f) i točke (i) ovoga Pravilnika podnose se u skladu sa sljedećim uvjetima.

Mora se dostaviti opis provedenih ispitivanja na temelju kojih je određen rok valjanosti koji predlaže podnositelj zahtjeva. Ta se ispitivanja uvijek izvode kao studije u stvarnom vremenu; one se provode na dostatnom broju serija proizvedenih u skladu s opisanim proizvodnim postupkom i na proizvodima smještenim u konačnom spremniku; ispitivanja uključuju i ispitivanja biološke i fizikalno-kemijske stabilnosti.

Zaključci sadrže rezultate analiza koji opravdavaju predloženi rok valjanosti u svim predloženim uvjetima čuvanja.

U slučaju proizvoda koji se primjenjuju u hrani za životinje, prema potrebi daju se podaci o roku valjanosti proizvoda, pri različitim fazama umješavanja, kada se umješava u skladu s preporučenim uputama.

Ako gotov proizvod prije primjene mora biti rekonstituiran, ili se primjenjuje u vodi za piće, moraju se priložiti pojedinosti o predloženom roku valjanosti proizvoda rekonstituiranog u skladu sa preporukama. Podnose se podaci koji opravdavaju predloženi rok valjanosti za rekonstituirani proizvod.

Za derivate proizvoda koji sadrže jednu ili više istih sastojaka moguće je koristiti preliminarne podatke o postojanosti dobivene iz kombiniranih proizvoda.

Predloženi rok valjanosti mora se opravdati.

Djelotvornost bilo kojeg sustava konzerviranja mora se dokazati.

Dostatni su podaci o djelotvornosti konzervansa u drugim sličnim imunološkim VMP istog proizvođača.

H. OSTALI PODACI

U dokumentaciju se mogu uključiti podaci koji se odnose na kvalitetu imunološkog VMP koji nije obuhvaćen prethodnim poglavljima.

DIO 3: ISPITIVANJE NEŠKODLJIVOST

A. UVOD I OPĆI UVJETIMA

Ispitivanje neškodljivosti mora ukazati na moguće opasnosti koje mogu nastati zbog imunološkog VMP pod predloženim uvjetima primjene na životinjama; opasnosti se moraju ocijeniti u odnosu na moguće koristi proizvoda.

Ukoliko se imunološki VMP sastoji od živih mikroorganizama, 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.

Ispitivanja neškodljivosti provode se na ciljnim vrstama životinja. Doza koja se mora koristiti je preporučena količina proizvoda koju mora primijeniti, a serija koja se koristi za ispitivanje neškodljivosti uzima se iz serije ili serija koje se proizvode u skladu s proizvodnim postupkom opisanim u Dijelu 2. zahtjeva.

U slučaju imunološkog VMP koji sadrži živi mikroorganizam, doza koja se mora koristiti u laboratorijskim ispitivanjima opisanim u Odjeljcima B.1. i B.2. ovoga Dijela je količina proizvoda koji sadrži maksimalni titar. Ukoliko je nužno, koncentracija antigena može se prilagoditi tako da se postigne tražena doza. Za inaktivirana cjepiva, doza koja će se koristiti je preporučena količina za primjenu koja sadrži maksimalni sadržaj antigena, osim ukoliko je drugačije opravdano.

Dokumentacija o neškodljivosti koristi se za procjenu potencijalnih rizika koji mogu nastati kod ljudi, tijekom primjene VMP na životinji.

B. LABORATORIJSKA ISPITIVANJA

1. Neškodljivost primjene jedne doze

Imunološki VMP se primjenjuje u preporučenoj dozi, koristeći svaki preporučeni put primjene, životinjama svih vrsta i kategorijama kojoj je proizvod namijenjen, uključujući najmlađu dob životinja za koju je proizvod namijenjen. Životinje se moraju promatrati i pregledavati s ciljem otkrivanja znakova sustavnih ili lokalnih reakcija. Prema potrebi, ova ispitivanja uključuju iscrpna postmortalna makroskopska i mikroskopska ispitivanja mjesta ubrizgavanja. Moraju se zabilježiti sva ostala objektivna mjerenja kao što su rektalna temperatura i mjerenja proizvodnosti.

Životinje se moraju 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 proizvoda.

Ovo ispitivanje može biti dio ispitivanja ponovljene primjene jedne doze, zahtijevane temeljem točke 3. ovoga Odjeljka ili se može izostaviti ukoliko rezultati ispitivanja

primjene prekomjerne doze zahtijevane temeljem točke 2. ovoga Odjeljka nisu pokazali nikakve znakove sustavne ili lokalne reakcije.

2. Neškodljivost primjene prekomjerne doze

Ispitivanje primjene prekomjerne doze provodi se samo na živim imunološkim VMP.

Prekomjerno doziranje imunološkog VMP primjenjuje se na životinjama koje su najosjetljivija kategorija ciljne vrste, koristeći svaki preporučeni put primjene, osim ukoliko je opravdana selekcija najosjetljivijih ili nekoliko sličnih putova primjene. Doziranje i put primjene imunološkog VMP koji se primjenjuje injekcijom, odabiru se na način da se uzme obzir maksimalni volumen koji se može primijeniti kao jedna injekcija. Životinje se promatraju i pregledavaju na znakove sustavnih i lokalnih reakcija barem 14 dana nakon primjene. Bilježe se i drugi objektivni kriteriji procjene, poput rektalne temperature i mjerenje proizvodnosti.

Gdje je primjereno, ispitivanja uključuju detaljne postmortalne makroskopske i mikroskopske ispitivanja mjesta ubrizgavanja ukoliko to nije provedeno temeljem točke 1. ovoga Odjeljka.

3. Neškodljivost ponovljene primjene jedne doze

U slučaju imunoloških VMP koje treba primijeniti više od jednog puta, kao dio sheme cijepljenja, mora se provesti ispitivanje ponovljene primjene 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 (poput određenih pasmina, dobnih skupina), koristeći svaki preporučeni put primjene.

Životinje se promatraju i pregledavaju na znakove sustavnih i lokalnih reakcija barem 14 dana nakon primjene. Bilježe se i drugi objektivni kriteriji procjene, poput rektalne temperature i mjerenje proizvodnosti.

4. Ispitivanje učinka na reprodukciju

Ispitivanje učinka na reprodukciju uzima se u obzir kada podaci ukazuju da polazni materijal iz kojega je proizvod potekao mogu predstavljati potencijalni faktor rizika. Učinak na reprodukciju mužjaka te negravidnih i gravidnih ženki ispituje se s preporučenom dozom i putem najosjetljivijeg načina primjene. Potrebno je ispitati štetne učinke na potomstvo, kao i teratogene učinke kao i učinke koji mogu dovesti do pobačaja.

Ova ispitivanja mogu biti dio ispitivanja neškodljivosti opisanih u točkama 1. – 3. ovoga Odjeljka ili terenskih ispitivanja predviđenih Odjeljkom C. ovoga Dijela.

5. Ispitivanje imunoloških funkcija

Ukoliko imunološki VMP može štetno djelovati na imunološki odgovor cijepljene životinje ili na njezino potomstvo, provode se primjerena ispitivanja imunoloških funkcija.

6. Posebni uvjeti za živa cjepiva

6.1. Prenošenje cjepnog soja

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

6.2. Širenje u cijepljenoj životinji

Izmet, mokraća, mlijeko, jaja, iscjedak iz nosa i usta te drugi sekreti moraju se ispitati na prisutnost mikroorganizama, kako je primjereno. Pored toga, moraju se provesti ispitivanja o širenju vakcinalnog cjepnog soja u tijelu, u kojima se posebna pozornost mora obratiti na predilekcijska mjesta za umnažanje. Ova se ispitivanja moraju provesti i ukoliko se radi o živim cjepivima protiv zoonoza, u smislu Pravilnika o načinu praćenja zoonoza i uzročnika zoonoza (»Narodne novine«, broj 52/05)[\[20\]](#) koja su namijenjena životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane. Ova ispitivanja naročito moraju uzeti u obzir prisutnost mikroorganizma na mjestu ubrizgavanja.

6.3. Povrat virulencije atenuiranih uzročnika u cjepivu

Povrat virulencije ispituje se s izvornim sojem koji se koristi za proizvodnju cjepiva. Ukoliko ovaj soj nije dostupan u dovoljnoj količini ispituje se najniža pasaža soja koji se koristi u proizvodnji cjepiva. Bilo koja druga pasaža mora se opravdati. Prvo cijepljenje obavlja se onim putem primjene kod kojega postoji najveća vjerojatnost povrata virulencije. Serijske pasaže u ciljnim životinjama provode se u pet skupina životinja, osim ukoliko se opravda uporaba više pasaža ili ukoliko mikroorganizam iz ispitivane životinje iščezne ranije. Ukoliko se mikroorganizam ne uspije primjereno umnažati, na ciljnoj vrsti se provodi koliko je god moguće više pasaža.

6.4. Biološka svojstva cjepnog soja

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

6.5. Rekombinacija ili genomska preraspodjela sojeva

Mora se obrazložiti vjerojatnost rekombinacije ili genomske preraspodjele s terenskim ili drugim sojevima.

7. Sigurnost za osobu koja primjenjuje proizvod

Ovaj odjeljak uključuje raspravu o učincima koji su ustanovljeni u prethodnim odjeljcima, koji te učinke povezuju s vrstom i trajanjem izloženosti ljudi proizvodu, uzimajući u obzir oblik primjerenih upozorenja za korisnike i ostale mjere upravljanja rizikom.

8. Ispitivanje na rezidue

Za imunološke VMP u pravilu se ne provodi ispitivanje na rezidue. Međutim, ako se za proizvodnju imunoloških VMP upotrebljavaju adjuvansi i/ili konzervansi, potrebno je razmotriti vjerojatnost zadržavanja određenih rezidua u hrani. Učinci tih rezidua mogu se po potrebi ispitati.

Mora se predložiti karenција, čija se primjernost mora obrazložiti u odnosu na sva obavljena ispitivanja rezidua.

9. Interakcije

Ukoliko postoji izjava o kompatibilnosti s drugim imunološkim VMP u sažetku opisa svojstava, mora se ispitati neškodljivost kombinacije. Moraju se navesti sve poznate interakcije s drugim VMP.

C. TERENSKA ISPITIVANJA

Osim u opravdanim slučajevima, rezultati laboratorijskih ispitivanja moraju se nadopuniti podacima terenskih ispitivanja, uporabom serija u skladu sa proizvodnim postupkom opisanim u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet. U istim terenskim ispitivanjima mogu se ispitati neškodljivost i djelotvornost.

D. PROCJENA RIZIKA ZA OKOLIŠ

Svrha procjene rizika za okoliš jest procijeniti moguće štetne učinke do kojih može doći zbog primjene proizvoda te navesti sve mjere opreza koje bi mogle biti nužne za smanjenje takvih rizika.

Procjena rizika se u pravilu provodi u dvije faze. Prva faza procjene se uvijek provodi. Pojednostavljeni podnosi se u skladu s prihvaćenim smjernicama. To mora ukazati na potencijalnu izloženost okoliša proizvodu i razinu rizika povezanog sa bilo kojim takvim izlaganjem uzimajući u obzir sljedeće:

- ciljnu vrstu životinja i predloženi način primjene,
- način primjene proizvoda, a posebice mogući opseg u kojem bi proizvod izravno ušao u sustave okoliša,
- moguće izlučivanje proizvoda, njegovih djelatnih tvari u okoliš putem liječenih životinja; postojanost u takvim izlučevinama;
- zbrinjavanje neupotrijebljenih ili otpadnih proizvoda.

U slučaju živih cjepnih sojeva za zoonoze, procjenjuje se opasnost za ljude.

Ukoliko zaključci prve faze ukazuju na potencijalno izlaganje okoliša proizvodu, podnositelj zahtjeva nastavlja s drugom fazom i procjenjuje potencijalne rizike koje bi VMP mogao predstavljati za okoliš. Gdje je nužno, provode se daljnja ispitivanja o utjecaju proizvoda na zemlju, vodu, zrak, vodene eko sustave i organizme koji ne pripadaju ciljnoj skupini.

E. PROCJENA KOJA SE TRAŽI ZA VMP KOJI SADRŽE ILI SE SASTOJE OD GENETSKI MODIFICIRANIH ORGANIZAMA

U slučaju VMP koji sadrže ili se sastoje od genetski modificiranih organizama, zahtjevu se mora priložiti dokumentacija određena Pravilnikom o procjeni rizika za namjerno uvođenje genetski modificiranih organizama u okoliš (»Narodne novine« br. 136/06)[21].

DIO 4. ISPITIVANJE DJELOTVORNOSTI

POGLAVLJE I.

1. Opća načela

Svrha ispitivanja opisanih u ovome Dijelu Glave jest prikazati ili potvrditi djelotvornost imunološkog VMP. Sve tvrdnje podnositelja zahtjeva koje se odnose na svojstva, učinke i primjenu proizvoda moraju u potpunosti biti potkrijepljene rezultatima specifičnih ispitivanja sadržanih u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet.

2. Provođenje ispitivanja

Sva se veterinarska klinička ispitivanja moraju provoditi u skladu s pomno razmotrenim detaljnim pisanim protokolom prije početka ispitivanja. Dobrobit pokusnih životinja podliježe veterinarskom nadzoru i o njoj se mora voditi računa kako pri izradi svakog protokola tako i tijekom provedbe ispitivanja.

Moraju postojati pisani, unaprijed utvrđeni sustavni postupci za organizaciju i provođenje ispitivanja, prikupljanje podataka, dokumentiranje i provjeru djelotvornosti ispitivanja.

Terenska ispitivanja provode se u skladu sa ustanovljenim načelima dobre kliničke prakse, osim ukoliko je drugačije opravdano.

Prije početka svakog terenskog 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 obaviješten pisanim putem naročito o posljedicama koje će sudjelovanje u ispitivanju imati na kasnije uklanjanje liječenih životinja ili na hranu dobivenu od liječenih životinja. Preslika obavijesti, koju je supotpisao i datirao vlasnik životinja, mora se priložiti dokumentaciji o ispitivanju.

Odredbe članaka 54., 55. i 56. ovoga Pravilnika koje se odnose na označavanje VMP analogno se primjenjuju na označavanje formulacija namijenjenih primjeni u veterinarskim kliničkim ispitivanjima, osim ako se terensko ispitivanje obavlja »slijepim« pokusom. U svim slučajevima, na oznaci moraju, na jasno vidljivom mjestu, na neizbrisiv način biti navedene riječi »samo za veterinarska klinička ispitivanja«.

POGLAVLJE II.

A. Opći uvjeti

1. Izbor antigena ili cjepnih sojeva opravdava se na temelju epizootioloških podataka.

2. Ispitivanja djelotvornosti provedena u laboratoriju su kontrolirana ispitivanja uključujući netretirane kontrolne životinje osim ukoliko to nije opravdano zbog dobrobiti životinja, a djelotvornost se može dokazati na neki drugi način.

Laboratorijska ispitivanja moraju biti potkrijepljena ispitivanjima provedenim u terenskim uvjetima, uključujući netretirane kontrolne životinje.

Sva ispitivanja moraju se opisati s dovoljno pojedinosti kako bi se mogla ponoviti u kontrolnim ispitivanjima koja se provode na zahtjev nadležnog tijela. Istraživač mora dokazati valjanost svih primijenjenih tehnika.

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

3. Djelotvornost imunološkoga VMP mora se dokazati za svaku kategoriju ciljne vrste životinja za koju se preporuča cijepljenje i to za svaki preporučeni put i predloženi način primjene. Na odgovarajući se način ocjenjuje utjecaj koji pasivno stečena i majčinska antitijela imaju na djelotvornost cjepiva. Sve tvrdnje o početku i trajanju imunosti moraju se potkrijepiti podacima iz ispitivanja.

4. Dokazuje se djelotvornost svakog sastojka polivalentnog kombiniranog imunološkog VMP. Ukoliko se preporučuje primjena proizvoda u kombinaciji ili istodobno s drugim VMP, mora se dokazati njihova kompatibilnost.
5. Kad god je proizvod dio programa cijepljenja koji preporučuje podnositelj zahtjeva, mora se dokazati njegov potičući ili pojačavajući učinak, ili njegov doprinos djelotvornosti programa u cjelini.
6. Primijenjena doza mora odgovarati količini proizvoda koji se preporuča za primjenu, a serija koja se koristi za ispitivanje djelotvornosti uzima se iz serije ili serija koje se dobivaju u skladu s proizvodnim postupkom opisanim u Dijelu 2. zahtjeva.
7. Ukoliko postoji izjava o kompatibilnosti s drugim imunološkim VMP u sažetku opisa svojstava, mora se ispitati djelotvornost kombinacije. Moraju se navesti sve poznate interakcije s drugim VMP. Dopuštena je istovremena ili simultana primjena ukoliko je potkrijepljena odgovarajućim ispitivanjima.
8. Za dijagnostičke imunološke VMP koji se primjenjuju na životinjama, podnositelj zahtjeva mora navesti kako tumačiti reakcije na proizvod.
9. Za cjepiva namijenjena razlikovanju između cijepljenih i zaraženih životinja (cjepiva markeri), ukoliko se tvrdnja djelotvornosti oslanja na in vitro dijagnostičke testove, mora se osigurati dovoljno podataka o dijagnostičkim testovima kako bi se omogućila primjerena procjena tvrdnji koje se odnose na svojstva markera.

B. Laboratorijska ispitivanja

1. Dokazivanje djelotvornosti provodi se u dobro kontroliranim laboratorijskim uvjetima pokusne infekcije primjenom imunološkog VMP na ciljnoj životinji pod preporučenim uvjetima primjene. Koliko je moguće, uvjeti pod kojima se provodi pokusna infekcija moraju biti što sličniji uvjetima prirodne infekcije. Moraju se osigurati svi podaci o soju koji se koristi za pokusnu infekciju.

Za živa cjepiva koriste se serije koje sadrže najmanji titar ili jakost (*engl.* potency), osim u opravdanim slučajevima. Za druge proizvode koriste se serije koje sadrže najmanju količinu djelatnog sastojka, osim u opravdanim slučajevima.

2. Potrebno je specificirati i dokumentirati imuni mehanizam (stanični/humoralni, lokalni/opći, klase imunoglobulina), ako je moguće, koji nastaju nakon primjene imunološkog VMP na ciljnim životinjama preporučenim putem primjene.

C. Terenska ispitivanja

1. Osim u opravdanim slučajevima, rezultati laboratorijskih ispitivanja moraju biti nadopunjeni podacima terenskih ispitivanja, primjenom reprezentativnih proizvodnih serija opisanih u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet. Neškodljivost i djelotvornost moguće je ispitivati u istom terenskom ispitivanju.

2. Ukoliko laboratorijska ispitivanja nisu dovoljna da bi dokazala djelotvornost, mogu se prihvatiti rezultati terenskih ispitivanja.

DIO 5.

PODACI I DOKUMENTI

A. UVOD

Dokumentacija o ispitivanjima neškodljivosti i djelotvornosti sadrži uvod, koji definira predmet i naznačuje ispitivanja, provedena u skladu s Dijelovima 3. i 4. ove Glave te sažetak, s detaljnim podacima iz literature. Sažetak mora sadržavati objektivnu raspravu svih dobivenih rezultata i vodi zaključku o neškodljivosti i djelotvornosti imunološkog VMP. Izostavljanje bilo kojih ispitivanja ili pokusa potrebno je naznačiti i obrazložiti.

B. LABORATORIJSKA ISPITIVANJA

Za sva se ispitivanja mora se dostaviti sljedeće:

1. sažetak;
2. ime tijela koje je obavilo ispitivanje;
3. iscrpan protokol ispitivanja koji sadrži opis korištenih metoda, opreme 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 se navesti jesu li primile placebo ili nisu bile liječene;
5. u slučaju tretiranih životinja i gdje je to primjereno, mora se navesti jesu li primile ispitivani proizvod ili neki drugi proizvod odobren u EU,
6. sva opća i pojedinačna opažanja i dobiveni rezultati (s prosjecima i standardnim devijacijama), bez obzira jesu li povoljni ili nepovoljni. Podaci se moraju dovoljno iscrpno opisati kako bi se rezultati mogli kritički ocijeniti neovisno o tumačenju autora. Neobrađeni podaci moraju se prikazati tablično. U svrhu pojašnjenja i ilustracije, rezultati se mogu popratiti preslikama dokumenata, fotografijama, itd.;
7. vrsta, učestalost i trajanje uočenih popratnih pojava;
8. broj životinja koje su bile prije vremena isključene iz ispitivanja i razlozi isključenja;
9. statistička analiza rezultata ukoliko je zahtijeva program ispitivanja te varijanca unutar podataka;
10. pojava i tijek svih bolesti do kojih je došlo tijekom ispitivanja;
11. sve pojedinosti o VMP (drugačijim od onoga koji je predmet ispitivanja) čija je primjena bila nužna tijekom ispitivanja;
12. objektivnu raspravu o dobivenim rezultatima iz koje slijede zaključci o neškodljivosti i djelotvornosti 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 istraživača;
3. mjesto i datum liječenja, identifikacijski broj koji se može povezati s imenom i adresom vlasnika životinja;
4. pojedinosti o protokolu ispitivanja koji sadrži opis korištenih metoda, opreme i materijala te podatke kao što su put primjene, program primjene, doza, kategorija životinja, trajanje praćenja, serološki odgovor i ostala ispitivanja koja su provedena na životinjama nakon primjene;
5. u slučaju kontrolnih životinja, mora se 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); moraju se navesti pojedinačni podaci ako su ispitivanja i mjerenja provedena 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 i objasniti značenje svih odstupanja u rezultatima;
10. utjecaj na proizvodnost životinja;
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 VMP (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.

DIO 6.

BIBLIOGRAFSKI PODACI

Bibliografski podaci citirani u sažetku iz Dijela 1. moraju se navesti i priložiti njihove preslike.

GLAVA III.

UVJETI ZA POSEBNE ZAHTEJEVE ZA IZDAVANJE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE VMP U PROMET

1. Generički VMP

Zahtjevi utemeljeni na članku 13. ovoga Pravilnika (generički VMP) sadrže podatke navedene u Glavi 1. Dijelovima 1. i 2. ovoga Priloga zajedno s procjenom rizika za okoliš i podacima koji dokazuju da proizvod ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari i isti farmaceutski oblik kao i referentni medicinski proizvod te podatke koji prikazuju bioekvivalenciju s referentnim medicinskim proizvodom. Ukoliko je referentni VMP biološki medicinski proizvod, moraju biti ispunjeni uvjeti u pogledu dokumentacije iz Odjela 2. ove Glave za slične biološke VMP.

Za generičke VMP detaljna ekspertna izvješća o neškodljivosti i djelotvornosti posebice se usmjeravaju na sljedeće elemente:

- osnovu za izjavu o esencijalnoj sličnosti,
- sažetak s podacima o nečistoćama koje se nalaze u serijama djelatnih tvari kao i onih u gotovom medicinskom proizvodu (i gdje je bitno, proizvode raspadanja koji se pojavljuju tijekom skladištenja) kako je predloženo za primjenu u proizvodu koji se mora staviti u promet zajedno s procjenom tih nečistoća,
- procjenu ispitivanja bioekvivalencije ili opravdanje zašto ispitivanja nisu provedena u skladu s ustanovljenim smjernicama,
- ukoliko je primjenjivo, podnositelj zahtjeva mora dostaviti dodatne podatke radi dokazivanja istovrijednosti svojstava neškodljivosti i djelotvornosti različitih soli, estera ili derivata odobrene djelatne tvari; ovi podaci moraju sadržavati dokaz da ne postoji promjena u farmakokinetičkim ili farmakodinamičkim svojstvima ljekovite tvari i/ili toksičnost, što bi moglo utjecati na odnos neškodljivost/djelotvornost.

Svaka tvrdnja u sažetku opisa svojstava koja nije poznata iz ili izvedena iz značajki medicinskog proizvoda i/ili njegova terapijska skupina, mora se raspraviti u nekliničkim/kliničkim pregledima/sažecima i potkrijepiti objavljenom literaturom i/ili dodatnim ispitivanjima.

Za generičke VMP namijenjene za intramuskularnu, supkutanu ili transdermalnu primjenu, moraju se osigurati dodatni podaci:

- dokaz kojim se potvrđuje istovrijednost ili različitost deplecije rezidua s obzirom na mjesto primjene, što može biti potkrijepljeno odgovarajućim ispitivanjima deplecije rezidua,
- dokaz kojim se prikazuje podnošljivost ciljne životinje na mjestu primjene, što može biti potkrijepljeno odgovarajućim ispitivanjima o podnošljivosti ciljne životinje.

2. Slični biološki VMP

U skladu s člankom 13. stavkom 6. ovoga Pravilnika, ako biološki VMP koji je sličan referentnom biološkom VMP ne ispunjava uvjete za generički medicinski proizvod, podaci koji se moraju dostaviti ne ograničavaju se na Dijelove 1. i 2. (farmaceutske, kemijske i biološke podatke), dopunjeni s podacima o bioekvivalenciji i biodostupnosti. U takvim slučajevima moraju se osigurati dodatni podaci, posebice o neškodljivosti i djelotvornosti proizvoda.

- Vrsta i količina dodatnih podataka (tj. toksikološka i ostala ispitivanja neškodljivosti i primjerena klinička ispitivanja) određuju se od slučaja do slučaja u skladu s relevantnim znanstvenim smjernicama.

– Radi raznolikosti bioloških VMP, nadležno tijelo određuje obvezna ispitivanja predviđena Dijelovima 3. i 4., uzimajući u obzir specifične karakteristike svakog pojedinačnog biološkog VMP.

Opća načela koja se moraju primijeniti navedena su u smjernicama donesenim od strane Agencije, uzimajući u obzir značajke odnosnog biološkog VMP. Ukoliko biološki VMP ima više od jedne indikacije, djelotvornost i neškodljivost biološkog VMP za koju se tvrdi da je slična mora biti opravdana ili kada je nužno, dokazana posebno za svaku od utvrđenih indikacija.

3. Provjerena primjena u veterinarskoj medicini

Za VMP čije djelatne tvari su »provjereno primijenjene u veterinarskoj medicini« kako je navedeno u članku 14. ovoga Pravilnika, s dokazanom djelotvornošću i prihvatljivom razinom neškodljivosti, primjenjuju se sljedeća specifična pravila.

Podnositelj zahtjeva podnosi Dijelove 1. i 2. kako je opisano u Glavi I. ovoga Priloga.

Za Dijelove 3. i 4, detaljna znanstvena bibliografija odnosi se na sve aspekte neškodljivosti i djelotvornosti.

Sljedeća se specifična pravila primjenjuju kako bi se prikazala provjerena primjena u veterinarskoj medicini:

3.1. Sljedeća se pravila uzimaju u obzir kako bi se uspostavila provjerena primjena sastojaka VMP u veterinarskoj medicini:

- (a) vrijeme tijekom kojeg je djelatna tvar korištena;
- (b) količina primijenjene djelatne tvari;
- (c) stupanj znanstvenog interesa za primjenu djelatne tvari (objavljeno u znanstvenoj literaturi);
- (d) ujednačenost znanstvenih procjena.

Za različite tvari potrebno je različito vrijeme da bi se uspostavila provjerena primjena u veterinarskoj medicini. Vrijeme koje je potrebno za bi uspostavila provjerena primjena sastojaka medicinskog proizvoda u veterinarskoj medicini ne smije biti kraće od deset godina od prve sustavne i dokumentirane primjene te tvari kao VMP u EU.

3.2. Dokumentacija koju dostavlja podnositelj zahtjeva mora sadržavati sve što se odnosi na procjenu neškodljivosti i/ili djelotvornosti proizvoda za predloženu indikaciju u ciljnoj vrsti životinja primjenom preporučenog režima doziranja i puta primjene. Dokumentacija mora sadržavati ili upućivati na relevantne literaturu, uzimajući u obzir ispitivanja prije i nakon stavljanja u promet i objavljenu znanstvenu literaturu o iskustvima epidemioloških ispitivanja, a posebice komparativnih epidemioloških ispitivanja. Mora se dostaviti sva dokumentacija bila ona povoljna ili nepovoljna. Uzimajući u obzir odredbe provjerene primjene u veterinarskoj medicini, nužno je razjasniti da bibliografske upute na ostale izvore dokaza (ispitivanja nakon stavljanja u promet, epidemiološka ispitivanja itd.), a ne samo podaci koji ukazuju na pretrage i ispitivanja, mogu služiti kao valjani dokaz neškodljivosti i djelotvornosti proizvoda ukoliko zahtjev na zadovoljavajući način objašnjava i opravdava uporabu tih izvora podatka.

3.3. Posebna se pozornost mora posvetiti svim nedostacima podataka i mora se dati obrazloženje zašto je razina neškodljivosti i/ili djelotvornosti prihvatljiva iako neka istraživanja nedostaju.

3.4. Detaljna ekspertna izvješća koja se odnose na neškodljivost i djelotvornost moraju objasniti važnost svih podnesenih podataka koji se odnose na proizvod različit od proizvoda namijenjenog stavljanju u promet. Mora se ocijeniti može li se ili ne ispitivani proizvod smatrati sličnim proizvodu jer je zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet podnesen unatoč postojećim razlikama.

3.5. Osobito su važna iskustva s ostalim proizvodima, nakon stavljanja u promet, a koji sadrže iste tvari, kojima podnositelj zahtjeva mora posvetiti posebnu pozornost.

4. Kombinirani VMP

Za kombinirani VMP, zahtjevi moraju biti utemeljeni na članku 15. ovoga Pravilnika, a dokumentacija mora sadržavati Dijelove 1, 2, 3. i 4. Nije nužno dostaviti ispitivanja o neškodljivosti i djelotvornosti za svaku djelatnu tvar. Pored toga moraju se dostaviti podaci o pojedinačnim tvarima u zahtjevu za fiksne/utvrđene kombinacije. Podnošenje podataka o svakoj pojedinačnoj djelatnoj tvari, u skladu sa traženim ispitivanjima o neškodljivosti za osobu koja primjenjuje VMP, ispitivanjima deplecije rezidua i kliničkim ispitivanjima proizvoda s fiksnom/utvrđenom kombinacijom, mogu se smatrati primjerenim opravdanjem za izostavljanje podataka o kombiniranom proizvodu, radi dobrobiti životinja i nepotrebnog ispitivanja na životinjama, osim ako se sumnja da će međudjelovanje dovesti do povećane toksičnosti. Gdje je primjereno, dostavljaju se podaci o mjestu proizvodnje i procjeni neškodljivosti slučajnih tvari.

5. Zahtjevi za uporabu dokumentacije uz suglasnost

Zahtjev utemeljen na članku 16. ovoga Pravilnika mora sadržavati podatke opisane u Dijelu 1. Glave 1. ovoga Priloga, pod uvjetom da je nositelj odobrenja za promet izvornog VMP dao svoj pristanak za upućivanje na sadržaj Dijelova 2, 3. i 4. dokumentacije tog proizvoda. U tom slučaju nema potrebe za podnošenjem detaljnih ekspertnih izvješća o kvaliteti, neškodljivosti i djelotvornosti.

6. Dokumentacija za zahtjeve u iznimnim okolnostima

Odobrenje za stavljanje VMP u promet može se odobriti pod određenim uvjetima koje od podnositelja zahtjeva iziskuju uvođenje posebnih postupaka, posebice u odnosu na neškodljivost i djelotvornost VMP, kako je predviđeno člankom 30. stavkom 2. ovoga Pravilnika, ukoliko podnositelj zahtjeva može dokazati da nije u mogućnosti osigurati sveobuhvatne podatke o djelotvornosti i neškodljivosti pod normalnim uvjetima primjene.

Identifikacija ključnih uvjeta za sve zahtjeve iz ovog Odjeljka mora biti u skladu s vodičima koje je donijela Agencija.

7. Mješoviti zahtjevi za odobrenja za stavljanje VMP u promet

Mješoviti zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet su zahtjevi u kojima se Dio 3. i/ili 4. dokumentacije sastoje od ispitivanja neškodljivosti i djelotvornosti koje provodi podnositelj zahtjeva kao i od bibliografskih poveznica. Svi ostali dijelovi su u skladu sa strukturom opisanom u Dijelu I. Glave I. ovoga Priloga. Nakon podnesenog zahtjeva, nadležno tijelo prihvaća dostavljeni format svaki zasebno.

GLAVA IV.

UVJETI ZA ZAHTJEVE ZA IZDAVANJE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE POJEDINIH VMP U PROMET

Ova Glava Priloga uređuje specifične uvjete za određene VMP s obzirom na svojstva djelatnih tvari koja su u njima sadržana.

1. IMUNOLOŠKI VMP

A. GLAVNA DOKUMENTACIJA ZA CJEPNI ANTIGEN (engl. VACCINE ANTIGEN MASTER FILE)

Za pojedine imunološke VMP i iznimno od odredbi Glave II. Dijela 2. Odjeljka C ovoga Priloga o djelatnim tvarima, uvodi se pojam Glavne dokumentacije za cjepni antigen.

U smislu ovoga Priloga, Glavna dokumentacija za cjepni antigen je samostalni dio dokumentacije za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet koja se podnosi uz zahtjev i sadrži sve relevantne podatke o kvaliteti svake djelatne tvari koja je dio VMP. Samostalni dio može biti zajednički za jedno ili više monovalentnih i/ili kombiniranih cjepiva koje podnosi isti podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje VMP u promet.

Znanstvene smjernice za podnošenje i evaluaciju Glavne dokumentacije za cjepni antigen donosi Agencija. Postupak za podnošenje i evaluaciju Glavne dokumentacije za cjepni antigen mora slijediti smjernice koje Komisija objavljuje u »Pravilima koja uređuju medicinske proizvode u Europskoj uniji«, svezak 6B, »Obavijest podnositeljima zahtjeva«.

B. DOKUMENTACIJA ZA VIŠE SOJEVA

Za određene imunološke VMP (slinavka i šap, influenza ptica i bolest plavog jezika) i iznimno od odredbi Glave II. Dijela 2. Odjeljka C ovoga Priloga o djelatnim tvarima, uvodi se pojam uporabe dokumentacije za više sojeva.

Dokumentacija za više sojeva je jedinstveni dokument koji sadrži ključne podatke za jedinstvenu i temeljitu znanstvenu procjenu različitih opcija sojeva/kombinacija sojeva dopuštajući odobrenje cjepiva koji sadrže antigeno varijabilne viruse.

Znanstvene smjernice za podnošenje i evaluaciju dokumentacije za više sojeva donosi Agencija. Postupak za podnošenje i evaluaciju dokumentacije za više sojeva mora slijediti smjernice koje Komisija objavljuje u »Pravilima koja uređuju medicinske proizvode u Europskoj uniji«, svezak 6B, »Obavijest podnositeljima zahtjeva«.

2. HOMEOPATSKI VMP

Ovaj odjeljak utvrđuje primjenu odredbi Glave I. Dijelova 2. i 3. ovoga Priloga na homeopatske VMP određene člankom 2. točkom 12. Zakona o veterinarsko-medicinskim proizvodima (»Narodne novine«, broj 84/08).

Primjena odredbi Glave I. Dijela 2. ovoga Priloga

Odredbe Glave I. Dijela 2. ovoga Priloga primjenjuju se na dokumentaciju koja se podnosi u skladu s člankom 22. ovoga Pravilnika u skraćenom postupku za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet homeopatskih VMP iz članka 20. ovoga Pravilnika kao i

na dokumentaciju koja se podnosi u postupku za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ostalih homeopatskih VMP u skladu s člankom 23. ovoga Pravilnika, s niže navedenim izmjenama.

(a) Nazivlje

Latinski naziv za homeopatske tinkture (engl. stock) opisan u dokumentaciji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP u promet mora biti u skladu s latinskim nazivom u Europskoj farmakopeji ili ukoliko ona nije dostupna, u Hrvatskoj farmakopeji ili službenoj farmakopeji države članice. Gdje je primjereno, navodi se tradicionalni naziv koji se koristi u svakoj državi članici.

(b) Kontrola polaznih materijala

Pojedinosti i dokumenti o polaznim materijalima, odnosno materijalima koji se koriste, uključujući sirovine i međuproizvode sve do konačnog razrjeđenja koji su sastavni dio gotovog homeopatskog VMP, a koji se dostavljaju uz zahtjev, moraju se dopuniti s podacima o homeopatskoj tinkturi.

Opći uvjeti u pogledu kvalitete primjenjuju se na sve polazne materijale i sirovine kao i na međufaze proizvodnog postupka sve do konačnog razrjeđenja koji su sastavni dio gotovog homeopatskog proizvoda. Ako konačno razrjeđenje sadrži toksičnu komponentu, ona mora biti pod kontrolom, ukoliko je to moguće. Ako to nije moguće zbog velikog razrjeđenja, toksična komponenta mora se kontrolirati u ranijoj fazi. Svaka faza proizvodnog postupka mora biti u potpunosti opisana, počevši od polaznih materijala pa do konačnog razrjeđenja koji su sastavni dio gotovog proizvoda.

U slučaju razrjeđenja, faze razrjeđenja moraju se provoditi u skladu s homeopatskim proizvodnim metodama predviđenim u relevantnoj monografiji Europske farmakopeje ili ukoliko ona nije dostupna, u Hrvatskoj farmakopeji ili službenoj farmakopeji države članice.

(c) Kontrolna ispitivanja gotovog medicinskog proizvoda

Opći uvjeti u pogledu kvalitete primjenjuju se na gotove homeopatske VMP. Svaku iznimku, podnositelj zahtjeva mora u cijelosti opravdati.

Svi toksikološki značajni sastojci moraju se identificirati i analizirati. Ako, iz opravdanih razloga, nije moguća identifikacija i/ili analiza svih toksikološki značajnih sastojaka, npr. radi njihova razrjeđenja u gotovom medicinskom proizvodu, kvaliteta se dokazuje potpunom validacijom proizvodnog postupka i postupka razrjeđivanja.

(d) Ispitivanje stabilnosti

Mora se dokazati stabilnost gotovog proizvoda. Podaci o stabilnosti homeopatskih tinktura općenito su primjenjivi na od njih dobivena razrjeđenja/potencijacije. Ako zbog stupnja razrjeđenja nije moguća identifikacija ili analiza djelatne tvari, uzimaju se u obzir podaci o stabilnosti farmaceutske oblika.

Primjena odredbi Glave I. Dijela 3. ovoga Priloga

Odredbe Glave I. Dijela 3. ovoga Priloga primjenjuju se na skraćeni postupak za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet homeopatskih VMP navedenih u članku 21. stavku 1. ovoga Pravilnika sa sljedećim specifikacijama, ne dovodeći u pitanje odredbe Pravilnika o najvećim dopuštenim količinama rezidua veterinarsko-medicinskih

proizvoda u hrani životinjskog podrijetla (»Narodne novine«, broj 75/08, 25/09 i 15/10) [22] za tvari koji su sastavni dio homeopatske tinkture namijenjene primjeni na vrstama životinja koje se koriste za proizvodnju hrane.

Svako izostavljanje podataka mora se opravdati, npr. mora se opravdati zašto je moguće odobriti prihvatljivu razinu neškodljivosti iako neke studije nedostaju.

[1] Pravilnikom se preuzimaju odredbe Direktive Europske komisije 2009/9/EZ od 10. veljače 2009. godine kojom se mijenjaju odredbe Direktive 2001/82/EZ Europskog parlamenta i Vijeća o kodeksu Zajednice koji se odnosi na veterinarsko-medicinske proizvode.

[2] Pravilnikom o veterinarsko-medicinskim proizvodima (»Narodne novine«, broj 30/09) preuzete su odredbe Direktive Europskog parlamenta i Vijeća br. 2001/82/EZ od 6. studenoga 2001. godine o kodeksu Zajednice koji se odnosi na veterinarsko-medicinske proizvode.

[3] Pravilnikom su preuzete odredbe Direktive Komisije 91/412/EEZ od 23. srpnja 1991. godine kojim se predviđaju načela i smjernice dobre proizvođačke prakse za veterinarske lijekove.

[4] Pravilnikom su preuzete odredbe Direktive 2004/10/EZ Europskoga parlamenta i Vijeća od 11. veljače 2004. godine o usklađivanju potrebnih zakona i drugih propisa o primjeni načela dobre laboratorijske prakse i provjere njihove primjene u ispitivanju kemijskih tvari.

[5] Pravilnikom su preuzete odredbe Direktive 2004/9/EZ Europskoga parlamenta i Vijeća od 11. veljače 2004. godine o inspekciji i verifikaciji dobre laboratorijske prakse (DLP).

[6] Pravilnikom su preuzete odredbe Direktive Vijeća 86/609/EEZ od 24. studenoga 1986. godine o usklađivanju zakona i drugih propisa država članica o zaštiti životinja koje se koriste u pokusne i druge znanstvene svrhe.

[7] Pravilnikom su preuzete odredbe Uredbe Europske komisije (EZ) br. 1234/2008 od 24. studenoga 2008. godine o izmjenama odobrenja za stavljanje u promet lijekova za primjenu kod ljudi kao i veterinarsko-medicinskih proizvoda.

[8] Člankom 2. Pravilnika preuzeta je odredba članka 2. Direktive 2001/18/EZ Europskoga parlamenta i Vijeća od 12. ožujka 2001. godine o namjernom uvođenju genetski modificiranih organizama u okoliš, kojom se ukida Direktiva Vijeća 90/220/EZ.

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

[10] Pravilnikom su preuzete odredbe Direktive 2001/83/EZ Europskoga parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. godine o kodeksu Zajednice o medicinskim proizvodima za primjenu u ljudi.

[11] Pravilnikom su preuzete odredbe Direktive 2001/83/EZ Europskoga parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. godine o kodeksu Zajednice o medicinskim proizvodima za primjenu u ljudi.

[12] Pravilnikom su preuzete odredbe Direktive 2009/35/EZ od 23. travnja 2009. godine o bojilima koja se mogu dodavati medicinskim proizvodima.

[13] Pravilnikom su preuzete odredbe Direktive 2009/35/EZ od 23. travnja 2009. godine o bojilima koja se mogu dodavati medicinskim proizvodima.

[14] Pravilnikom su preuzete odredbe Direktive 2008/128/EZ od 22. prosinca 2008. godine kojom se utvrđuju posebni kriteriji čistoće za bojila za uporabu u hrani.

[15] Pravilnikom su preuzete odredbe Direktive 2001/18/EZ Europskoga parlamenta i Vijeća od 12. ožujka 2001. godine o namjernom uvođenju genetski modificiranih organizama u okoliš, kojom se ukida Direktiva Vijeća 90/220/EZ.

[16] Pravilnikom su preuzete odredbe Direktive 2004/10/EZ Europskoga parlamenta i Vijeća od 11. veljače 2004. godine o usklađivanju potrebnih zakona i drugih propisa o primjeni načela dobre laboratorijske prakse i provjere njihove primjene u ispitivanju kemijskih tvari.

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

[18] Pravilnikom su preuzete odredbe Direktive 2009/35/EZ od 23. travnja 2009. godine o bojilima koja se mogu dodavati medicinskim proizvodima.

[19] Pravilnikom su preuzete odredbe Direktive 2009/35/EZ od 23. travnja 2009. godine o bojilima koja se mogu dodavati medicinskim proizvodima.

[20] Pravilnikom su preuzete odredbe Direktive 2003/99/EZ Europskoga parlamenta i Vijeća od 17. studenoga 2003. o praćenju zoonoza i uzročnika zoonoza, kojom se izmjenjuje i dopunjuje Odluka Vijeća 90/424/EEZ i ukida Direktiva Vijeća 92/117/EEZ.

[21] Pravilnikom su preuzete odredbe Direktive 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 12. ožujka 2001. godine o namjernom uvođenju genetski modificiranih organizama u okoliš, kojom se ukida Direktiva Vijeća 90/220/EZ.

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