DELEGIRANA UREDBA KOMISIJE (EU) 2021/805

od 8. ožujka 2021.

o izmjeni Priloga II. Uredbi (EU) 2019/6 Europskog parlamenta i Vijeća

(Tekst značajan za EGP)

EUROPSKA KOMISIJA,

uzimajući u obzir Ugovor o funkcioniranju Europske unije,

uzimajući u obzir Uredbu (EU) 2019/6 Europskog parlamenta i Vijeća od 11. prosinca 2018. o veterinarsko-medicinskim proizvodima i stavljanju izvan snage Direktive 2001/82/EZ ([1]), a posebno njezin članak 146. stavak 2.,

budući da:

(1) Primjereno je u znatnoj mjeri ažurirati zahtjeve iz Priloga II. Uredbi (EU) 2019/6, u koji su preuzeti zahtjevi u pogledu dokumentacije iz Priloga I. Direktivi 2001/82/EZ Europskog parlamenta i Vijeća ([2]), s obzirom na to da u toj uredbi zahtjevi u pogledu dokumentacije nisu ažurirani u vrijeme stavljanja izvan snage te direktive. Zahtjevi u pogledu dokumentacije iz Priloga I. Direktivi 2001/82/EZ zadnji su put ažurirani 2009. Stoga bi Prilog II. trebalo izmijeniti tako da se u obzir uzmu znanstveni napredak i razvoj od 2009., što uključuje međunarodne smjernice Međunarodne suradnje u usklađivanju tehničkih zahtjeva za registraciju veterinarsko-medicinskih proizvoda (VICH), Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i norme Organizacije za gospodarsku suradnju i razvoj (OECD).

(2) Primjereno je utvrditi i zahtjeve za biološke veterinarsko-medicinske proizvode i veterinarsko-medicinske proizvode namijenjene novim terapijama koji su kao nove kategorije veterinarsko-medicinskih proizvoda uvedeni Uredbom (EU) 2019/6. Za te proizvode trebalo bi definirati posebne tehničke zahtjeve koji se moraju ispuniti da bi se mogao podnijeti zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.

(3) S obzirom na to da je antimikrobna otpornost na lijekove sve veći zdravstveni problem u Uniji i cijelom svijetu, Uredbom (EU) 2019/6 uvedene su posebne zakonske odredbe u cilju ograničavanja rizika od razvoja antimikrobne otpornosti na lijekove. Stoga je primjereno uvesti posebne tehničke zahtjeve za antimikrobne veterinarsko-medicinske proizvode.

(4) Ova Uredba trebala bi se primjenjivati od 28. siječnja 2022. u skladu s člankom 153. stavkom 3. Uredbe (EU) 2019/6.

(5) Uredbu (EU) 2019/6 trebalo bi stoga na odgovarajući način izmijeniti,

DONIJELA JE OVU UREDBU:

Članak 1.

Prilog II. Uredbi (EU) 2019/6 zamjenjuje se tekstom u Prilogu ovoj Uredbi.

Članak 2.

Ova Uredba stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije*.

Primjenjuje se od 28. siječnja 2022.

([1]) SL L 4, 7.1.2019., str. 43.

([2]) Direktiva 2001/82/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o veterinarsko-medicinskim proizvodima (SL L 311, 28.11.2001., str. 1.).

Ova je Uredba u cijelosti obvezujuća i izravno se primjenjuje u svim državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 8. ožujka 2021.

Za Komisiju
Predsjednica
Ursula VON DER LEYEN

PRILOG

„PRILOG II.

ZAHTJEVI IZ ČLANKA 8. STAVKA 1. TOČKE (B)

Sadržaj

ODJELJAK 1. OPĆA NAČELA I ZAHTJEVI. 11

I.1. **Opća načela** 11

I.2. **Zahtjevi u pogledu sastava dokumentacije** 11

I.2.1. **Dio 1.: Sažetak dokumentacije** 11

I.2.2. **Dio 2.: Dokumentacija o kakvoći (fizikalno-kemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)** 12

I.2.3. **Dio 3.: Dokumentacija o neškodljivosti (ispitivanja neškodljivosti i ispitivanja na rezidue)** 13

I.2.4. **Dio 4.: Dokumentacija o djelotvornosti (pretkliničke ispitivanja i kliničke ispitivanja)** 13

I.2.5. **Detaljni zahtjevi za različite vrste veterinarsko-medicinskih proizvoda ili dokumentacije odobrenja za stavljanje u promet** 14

ODJELJAK II. ZAHTJEVI ZA VETERINARSKO-MEDICINSKE PROIZVODE OSIM BIOLOŠKIH VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA 14

II.1. **Dio 1.: Sažetak dokumentacije** 14

II.2. **Dio 2.: Dokumentacija o kakvoći (fizikalno-kemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)** 14

II.2.A. **Opis proizvoda** 14

II.2.A.1. **Kvalitativni i kvantitativni sastav** 14

II.2.A.2. **Razvoj proizvoda** 16

II.2.B. **Opis metode proizvodnje** 16

II.2.C. **Proizvodnja i kontrola ishodišnih materijala** 16

II.2.C.1. **Djelatne tvari** 17

II.2.C.1.1. **Djelatne tvari navedene u farmakopejama** 18

II.2.C.1.2. **Djelatne tvari koje nisu navedene u farmakopeji** 18

II.2.C.1.3. **Fizikalno-kemijska svojstva koja mogu utjecati na bioraspoloživost** 18

II.2C.2. **Pomoćne tvari** 19

II.2.C.3. **Pakiranje (spremnici i sustavi zatvaranja)** 17

II.2.C.3.1. **Djelatna tvar** 19

II.2.C.3.2. **Gotovi proizvod** 19

II.2.C.4. **Tvari biološkog podrijetla** 20

II.2.D. **Kontrolna ispitivanja koja se provode na izoliranim međuproizvodima tijekom proizvodnog procesa** 20

II.2.E. **Kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda** 20

II.2.E.1. **Opća svojstva gotovog proizvoda** 21

II.2.E.2. **Identifikacija i analiza djelatnih tvari** 21

II.2.E.3. **Identifikacija i analiza komponenti pomoćnih tvari** 21

II.2.E.4. **Mikrobiološke kontrole** 21

II.2.E.5. **Ujednačenost među serijama** 21

II.2.E.6. **Ostale kontrole** 22

II.2F. **Ispitivanja stabilnosti** 22
II.2.F.1. **Djelatna tvar/djelatne tvari** 22
II.2.F.2. **Gotovi proizvod** 22
II.2.G. **Ostale informacije** 23
II.3. **Dio 3.: Dokumentacija o neškodljivosti (ispitivanja neškodljivosti i ispitivanja na rezidue)** 23
II.3.A. **Ispitivanja neškodljivosti** 23
II.3.A.1. **Precizna identifikacija proizvoda i njegovih djelatnih tvari** 24
II.3.A.2. **Farmakologija** 24
II.3.A.2.1. **Farmakodinamika** 24
II.3.A.2.2. **Farmakokinetika** 25
II.3.A.3. **Toksikologija** 25
II.3.A.4. **Ostali zahtjevi** 26
II.3.A.4.1. **Posebna ispitivanja** 26
II.3.A.4.2. **Opažanja kod ljudi** 26
II.3.A.4.3. **Razvoj rezistencije i povezani rizici kod ljudi** 27
II.3.A.5. **Sigurnost korisnika** 27
II.3.A.6. **Procjena rizika za okoliš** 27
II.3.B. **Ispitivanja na rezidue** 28
II.3.B.1. **Identifikacija proizvoda** 28
II.3.B.2. **Deplecija rezidua (metabolizam i kinetika rezidua)** 28
II.3.B.3. **Analitička metoda za rezidue** 29
II.4. **Dio 4.: Dokumentacija o djelotvornosti (pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja)** 29
II.4.A. **Pretklinička ispitivanja** 29
II.4.A.1. **Farmakologija** 29
II.4.A.1.1. **Farmakodinamika** 29
II.4.A.1.2. **Farmakokinetika** 29
II.4.A.2. **Razvoj rezistencije i povezani rizici kod životinja** 30
II.4.A.3. **Utvrđivanje i potvrda doze** 30
II.4.A.4. **Tolerancija kod ciljnih životinjskih vrsta** 30
II.4.B. **Klinička ispitivanja** 31
II.4.B.1. **Opća načela** 31
II.4.B.2. **Dokumentacija** 31
II.4.AB2.1. **Rezultati pretkliničkih ispitivanja** 31
II.4.AB2.2. **Rezultati kliničkih ispitivanja** 32

ODJELJAK III. ZAHTJEVI ZA BIOLOŠKE VETERINARSKO-MEDICINSKE PROIZVODE 32

ODJELJAK III.a ZAHTJEVI ZA BIOLOŠKE VETERINARSKO-MEDICINSKE PROIZVODE OSIM IMUNOLOŠKIH VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA 33

III.a.1. **Dio 1.: Sažetak dokumentacije** 33

III.a.2. **Dio 2.: Dokumentacija o kakvoći (fizikalno-kemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)** 33

IIIa.2.A. **Opis proizvoda** 33

IIIa.2.A.1. **Kvalitativni i kvantitativni sastav** 33

IIIa.2.A.2. **Razvoj proizvoda** 34

IIIa.2 A.3. **Karakterizacija** 34

III.a.2.A.3.1. **Potvrda strukture i druge osobine** 34

III.a.2.A.3.2. **Nečistoće** 35

III.a.2.B. **Opis metode proizvodnje** 35

III.a.2.C. **Proizvodnja i kontrola ishodišnih materijala** 35

III.a.2.C.1. **Ishodišni materijali navedeni u farmakopejama** 36

III.a.2.C.2. **Ishodišni materijali koji nisu navedeni u farmakopeji** 36

IIIa.2.C.2.1. **Ishodišni materijali biološkog podrijetla** 36

IIIa.2.C.2.2. **Ishodišni materijali koji nisu biološkog podrijetla** 37

III.a.2.D. **Kontrolna ispitivanja tijekom proizvodnog procesa** 37

III.a.2.E. **Kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda** 38

III.a.2.E.1. **Specifikacija gotovog proizvoda** 38

III.a.2.E.2. **Opisi metoda i validacija ispitivanja za puštanje u promet** 38

III.a.2.E.3. **Referentne norme ili materijali** 39

III.a.2.F. **Ujednačenost među serijama** 39

III.a.2.F.1. **Djelatna tvar** 39

III.a.2.F.2. **Gotovi proizvod** 39

III.a.2.G. **Ispitivanja stabilnosti** 39

III.a.2.H. **Ostale informacijea** 40

III.a.3. **Dio 3.: Dokumentacija o neškodljivosti (ispitivanja neškodljivosti i ispitivanja na rezidue)** 40

III.a.3.A. **Ispitivanja neškodljivosti** 41

III.a.3.A.1. **Precizna identifikacija proizvoda i njegovih djelatnih tvari:** 41

III.a.3.A.2. **Farmakologija** 41

III.a.3.A.2.1. **Farmakodinamika** 42

III.a.3.A.2.2. **Farmakokinetika** 42

IIIa.3.A.3. **Toksikologija** 42

III.a.3.A.3.1. **Toksičnost jednokratne doze** 42

III.a.3.A.3.2. **Toksičnost ponovljenih doza** 42

IIIa.3.A.3.3. **Tolerancija kod ciljnih vrsta** 43

III.a.3.A.3.4. **Reproduktivna toksičnost, uključujući razvojnu toksičnost** 43

III.a.3.A.3.5. **Genotoksičnost** 43

III.a.3.A.3.6. **Karcinogenost** 43

III.a.3.A.3.7. **Izuzeća** 43

III.a.3.A.4. **Ostali zahtjevi** 44

III.a.3.A.4.1. **Posebna ispitivanja** 44

IIIa.3.A.4.2. **Opažanja kod ljudi** 44

III.a.3.A.4.3. **Razvoj rezistencije i povezani rizici kod ljudi** 44

III.a.3.A.5. **Sigurnost korisnika** 45

III.a.3.A.6. **Procjena rizika za okoliš** 45

III.a.3.A.6.1. **Procjena rizika koji za okoliš predstavljaju veterinarsko-medicinski proizvodi koji ne sadržavaju genetski modificirane organizme niti se od njih sastoje** 45

III.a.3.A.6.2. **Procjena rizika koji za okoliš predstavljaju veterinarsko-medicinski proizvodi koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje** 45

III.a.3.B. **Ispitivanja na rezidue** 46

III.a.3.B.1. **Identifikacija proizvoda** 46

III.a.3.B.2. **Deplecija rezidua** 46

III.a.3.B.3. **Analitička metoda za rezidue** 46

III.a.4. **Dio 4.: Dokumentacija o djelotvornosti (pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja)** 47

III.a.4.A. **Pretklinička ispitivanja** 47

III.a.4.A.1. **Farmakologija** 47

III.a.4.A.1.1. **Farmakodinamika** 47

III.a.4.A.1.2. **Farmakokinetika** 47

III.a.4.A.2. **Razvoj rezistencije i povezani rizici kod životinja** 48

III.a.4.A.3. **Utvrđivanje i potvrda doze** 48

III.a.4.A.4. **Tolerancija kod ciljnih životinjskih vrsta** 48

III.a.4.B. **Klinička ispitivanja** 48

III.a.4.B.1. **Opća načela** 48

III.a.4.B.2. **Dokumentacija** 49

III.a.4.B.2.1. **Rezultati pretkliničkih ispitivanja** 49

III.a.4.B.2.2. **Rezultati kliničkih ispitivanja** 49

ODJELJAK III.b ZAHTJEVI ZA IMUNOLOŠKE VETERINARSKO-MEDICINSKE PROIZVODE 50
IIIb.1. **Dio 1.: Sažetak dokumentacije** 50
III.b.2. **Dio 2.: Dokumentacija o kakvoći (fizikalno-kemijski, biološki i mikrobiološki podaci)** 50
III.b.2.A. **Opis proizvoda** 50
III.b.2.A.1. **Kvalitativni i kvantitativni sastav** 50
III.b.2.A.2. **Razvoj proizvoda** 51
III.b.2.B. **Opis metode proizvodnje** 52
III.b.2.C. **Proizvodnja i kontrola ishodišnih materijala** 52
IIIb.2.C.1. **Ishodišni materijali navedeni u farmakopejama** 53
III.b.2.C.2. **Ishodišni materijali koji nisu navedeni u farmakopeji** 53
III.b.2.C.2.1. **Ishodišni materijali biološkog podrijetla** 53
III.b.2.C.2.2. **Ishodišni materijali koji nisu biološkog podrijetla** 54
III.b.2.D. **Kontrolna ispitivanja tijekom proizvodnog procesa** 54
III.b.2.E. **Kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda** 55
III.b.2.F. **Ujednačenost među serijama** 56
III.b.2.G. **Ispitivanja stabilnosti** 56
III.b.2.H. **Ostale informacije** 57
III.b.3. **Dio 3.: Dokumentacija o neškodljivosti (ispitivanja neškodljivosti i ispitivanja na rezidue)** 57
III.b.3.A. **Opći zahtjevi** 57
III.b.3.B. **Pretklinička ispitivanja** 58
III.b.3.C. **Klinička ispitivanja** 60
III.b.3.D. **Procjena rizika za okoliš** 60
III.b.3.E. **Procjena potrebna za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje** 61
III.b.3.F. **Ispitivanja na rezidue koja treba uvrstiti u pretklinička ispitivanja** 61
III.b.4. **Dio 4.: Dokumentacija o djelotvornosti (pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja)** 61
III.b.4.A. **Opći zahtjevi** 61
III.b.4.B. **Pretklinička ispitivanja** 62
III.b.4.C. **Klinička ispitivanja** 63
ODJELJAK IV. UVJETI ZA POSEBNE ZAHTJEVE ZA IZDAVANJE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET 64
IV.1. **Zahtjevi za generičke veterinarsko-medicinske proizvode** 64
IV.2. **Zahtjevi za hibridne veterinarsko-medicinske proizvode** 65
IV.3. **Zahtjevi za kombinirane veterinarsko-medicinske proizvode** 66
IV.4. **Zahtjevi koji se temelje na informiranom pristanku** 66
IV.5. **Zahtjevi koji se temelje na bibliografskim podacima** 66
IV.6. **Zahtjevi za ograničena tržišta** 68
IV.7. **Zahtjevi u iznimnim okolnostima** 68

ODJELJAK V. UVJETI ZA IZDAVANJE ZAHTJEVA ZA ODOBRENJE ZA STAVLJANJE U PROMET POJEDINIH VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA 68

V.1. **Veterinarsko-medicinski proizvodi namijenjeni novim terapijama** 68

V.1.1. **Opći zahtjevi** 68

V.1.2. **Zahtjevi u pogledu kakvoće** 69

V.1.3. **Sigurnosni zahtjevi** 70

V.1.4. **Zahtjevi djelotvornosti** 70

V.1.5. **Posebni zahtjevi za podatke za posebne vrste proizvoda namijenjenih novim terapijama** 70

V.1.5.1. **Načela** 70

V.1.5.2. **Veterinarsko-medicinski proizvodi namijenjeni genskim terapijama** 70

V.1.5.3. **Veterinarsko-medicinski proizvodi za regenerativnu medicinu, inženjering tkiva i staničnu terapiju** 71

V.1.5.4. **Veterinarsko-medicinski proizvod posebno osmišljen za terapiju bakteriofagima** 72

V.1.5.5. **Veterinarsko-medicinski proizvod dobiven nanotehnologijom** 72

V.1.5.6. **Proizvodi namijenjeni antisense RNK terapiji i terapiji RNK interferencijom** 73

V.2. **Glavni spis za antigen cjepiva** 74

V.3. **Dokumentacija za više sojeva** 75

V.4. **Platformska tehnologija cjepiva** 75

V.5. **Odobreni homeopatski veterinarsko-medicinski proizvodi** 76

ODJELJAK I.

OPĆA NAČELA I ZAHTJEVI

I.1. **Opća načela**

I.1.1. Dokumentacija koja se prilaže uz zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu s člankom 8. i člancima od 18. do 25. podnosi se u skladu sa zahtjevima iz ovog Priloga te se u njoj u obzir uzimaju smjernice koje je objavila Komisija i zahtjevi elektroničkog formata koje je objavila Agencija.

I.1.2. Pri prikupljanju dokumentacije za podnošenje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnositelji u obzir uzimaju i najnovija veterinarsko-medicinska saznanja i znanstvene smjernice u vezi s kakvoćom, neškodljivošću i djelotvornošću veterinarsko-medicinskih proizvoda koje je objavila Agencija.

I.1.3. Za veterinarsko-medicinske proizvode sve su relevantne monografije Europske farmakopeje, uključujući opće monografije i opća poglavlja, primjenjive na odgovarajuće dijelove dokumentacije.

I.1.4. Postupci proizvodnje djelatnih tvari i gotovog proizvoda moraju biti u skladu s dobrom proizvođačkom praksom.

I.1.5. U zahtjev se uključuju sve informacije relevantne za ocjenjivanje dotičnog veterinarsko-medicinskog proizvoda, bile one povoljne ili nepovoljne za proizvod. Osobito se navode svi relevantni detalji o svim nepotpunim ili nedovršenim studijama ili ispitivanjima u vezi s veterinarsko-medicinskim proizvodom.

I.1.6. Farmakološka i toksikološka ispitivanja, ispitivanja na rezidue te pretklinička ispitivanja provode se u skladu s odredbama o dobroj laboratorijskoj praksi utvrđenima u direktivama 2004/10/EZ [1] i 2004/9/EZ Europskog parlamenta i Vijeća [2].

I.1.7. Svi pokusi na životinjama provode se uzimajući u obzir načela utvrđena u Direktivi 2010/63/EU, neovisno o mjestu provedbe pokusa.

I.1.8. U dokumentaciji se u zasebnom dokumentu navodi procjena rizika za okoliš povezana s puštanjem u promet veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju genetski modificirane organizme (GMO) u smislu članka 2. Direktive 2001/18/EZ ili se od njih sastoje. Informacije se predstavljaju u skladu s odredbama Direktive 2001/18/EZ, uzimajući u obzir smjernice koje je objavila Komisija.

I.1.9. Podnositelj zahtjeva u dijelu 1. dokumentacije zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet potvrđuje da svi dostavljeni podaci relevantni za kakvoću, neškodljivost i djelotvornost veterinarsko-medicinskog proizvoda, uključujući javno dostupne podatke, ne podliježu zaštiti tehničke dokumentacije.

I.2. **Zahtjevi u pogledu sastava dokumentacije**

Sva dokumentacija zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet veterinarsko-medicinskog proizvoda mora sadržavati sljedeće sastavne dijelove:

I.2.1. ***Dio 1.: Sažetak dokumentacije***

Dio 1. uključuje administrativne informacije navedene u Prilogu I., konkretno:

(a) dio 1.A: točke od 1. do 4. i od 6.1. do 6.4.;

(b) dio 1.B: točka 5.;

(c) dio 1.C: točka 6.5.

[1] Direktiva 2004/10/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 11. veljače 2004. o usklađivanju zakona i ostalih propisa u vezi s primjenom načela dobre laboratorijske prakse i provjeri njihove primjene u ispitivanju kemijskih tvari (SL L 50, 20.2.2004., str. 44.).

[2] Direktiva 2004/9/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 11. veljače 2004. o nadzoru i provjeri dobre laboratorijske prakse (DLP) (SL L 50, 20.2.2004., str. 28.).

Kada je riječ o dijelu 1.B točki 5.1. u vezi s člankom 35. stavkom 1. točkom (l), zahtjev u kojem se predlaže klasifikacija veterinarsko-medicinskog proizvoda u „skupinu onih koji se ne izdaju na veterinarski recept" mora uključivati kritičko preispitivanje svojstava proizvoda kako bi se opravdala prikladnost te klasifikacije uzimajući u obzir neškodljivost kod ciljnih i neciljnih životinja, javno zdravlje i sigurnost za okoliš, kako je navedeno prema kriterijima iz članka 34. stavka 3. točaka od (a) do (g).

Svako kritičko izvješće stručnjaka sastavlja se vodeći računa o znanstvenim spoznajama u trenutku podnošenja zahtjeva. Izvješća sadržavaju ocjenu raznih testiranja i ispitivanja, koja čine dokumentaciju odobrenja za stavljanje u promet, i obuhvaćaju sve aspekte koji su važni za procjenu kakvoće, neškodljivosti i djelotvornosti veterinarsko-medicinskog proizvoda. Sadržavaju detaljne rezultate podnesenih testiranja i ispitivanja te točne bibliografske bilješke. Dostavljaju se kopije navedenih bibliografskih bilješki.

Kritička izvješća stručnjaka mora potpisati i datirati autor izvješća, a potrebno je priložiti i informacije o obrazovanju autora, njegovoj dodatnoj izobrazbi i stručnom iskustvu. Potrebno je jasno navesti u kojem su poslovnom odnosu autor i podnositelj zahtjeva.

Kritička izvješća stručnjaka i dodaci sadržavaju točna i jasna upućivanja na informacije koje se nalaze u tehničkoj dokumentaciji.

Kada se dio 2. predstavlja u formatu zajedničkog tehničkog dokumenta (ZTD), za kritičko izvješće stručnjaka o kakvoći upotrebljava se sveukupni sažetak o kakvoći.

Za dijelove 3. i 4. kritičko izvješće stručnjaka uključuje i tablični prikaz sažetka cjelokupne tehničke dokumentacije i svih relevantnih podataka koji su dostavljeni.

I.2.2. ***Dio 2.: Dokumentacija o kakvoći (fizikalno-kemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)***

1. Farmaceutski podaci o kakvoći (fizikalno-kemijski, biološki ili mikrobiološki podaci) za djelatne tvari i za gotov veterinarsko-medicinski proizvod obuhvaćaju informacije o proizvodnom procesu, karakterizaciji i značajkama, postupcima i zahtjevima za kontrolu kakvoće, stabilnosti, kao i opis sastava, razvoja i izgleda veterinarsko-medicinskog proizvoda.

2. Primjenjive su sve monografije, uključujući posebne monografije, opće monografije i opća poglavlja Europske farmakopeje. Za imunološke veterinarsko-medicinske proizvode primjenjive su sve monografije, uključujući posebne monografije, opće monografije i opća poglavlja Europske farmakopeje, osim ako je drukčije opravdano. Ako monografija Europske farmakopeje ne postoji, primjenjuje se monografija države članice. Ako tvar nije opisana ni u Europskoj farmakopeji ni u farmakopeji neke od država članica, može se prihvatiti sukladnost s monografijom farmakopeje treće zemlje ako se dokaže njezina prikladnost; u takvim slučajevima podnositelj zahtjeva podnosi kopiju monografije uz priložen prijevod, ako je to primjereno. Prilažu se podaci koji pokazuju da monografija omogućuje primjerenu kontrolu kakvoće tvari.

3. Ako se upotrebljavaju ispitivanja koja nisu navedena u farmakopeji, potrebno je opravdati uporabu tih ispitivanja tako da se dostave dokazi o tome da bi materijali, da se ispitaju u skladu s farmakopejom, ispunjavali zahtjeve u pogledu kakvoće koje propisuje relevantna monografija farmakopeje.

4. Svi postupci ispitivanja za analizu i kontrolu kakvoće uzimaju u obzir utvrđene smjernice i zahtjeve. Potrebno je priložiti rezultate studija validacije. Svi postupci ispitivanja opisuju se s dovoljno pojedinosti da bi se mogli ponoviti u kontrolnim ispitivanjima, koja se provode na zahtjev nadležnog tijela i kako bi ih nadležno tijelo moglo pravilno procijeniti. Na primjeren se način opisuje sva posebna oprema ili aparati koji bi se mogli upotrebljavati, s priloženim dijagramom prema potrebi. Uz formule laboratorijskih reagensa treba, prema potrebi, navesti metodu pripreme. U slučaju postupaka ispitivanja uključenih u Europsku farmakopeju ili farmakopeju neke od država članica, taj se opis može zamijeniti detaljnim upućivanjem na dotičnu farmakopeju.

5. Ako je dostupan, upotrebljava se kemijski i biološki referentni materijal Europske farmakopeje. Ako se upotrebljavaju ostali referentni pripravci i standardi, moraju se detaljno identificirati i opisati.

6. Farmaceutski podaci o kakvoći (fizikalno-kemijski, biološki ili mikrobiološki podaci) o djelatnoj tvari i/ili gotovom proizvodu smiju biti uključeni u dokumentaciju u obliku zajedničkog tehničkog dokumenta (ZTD).

7. Za biološke veterinarsko-medicinske proizvode, uključujući imunološke proizvode, u dokumentaciju se uključuju podaci o otapalima koja su potrebna za pripremu pripravka konačnog proizvoda. Biološki veterinarsko-medicinski proizvod smatra se jednim proizvodom čak i kada je potrebno više od jednog otapala kako bi se pripravili različiti pripravci konačnog proizvoda, koji se može primjenjivati različitim putevima ili načinima. Otapala koja se isporučuju s biološkim veterinarsko-medicinskim proizvodima mogu se pakirati zajedno s djelatnom tvari ili odvojeno.

8. U skladu s Direktivom 2010/63/EU i Europskom konvencijom o zaštiti kralježnjaka koji se koriste u pokusne i druge znanstvene svrhe, ispitivanja se provode postupcima za koje je potreban najmanji broj životinja i koji uzrokuju najmanje boli, patnje, stresa ili trajnih oštećenja. Ako je moguće, zamjensko ispitivanje *in vitro* upotrebljava se kada se njime mogu zamijeniti životinje ili upotrijebiti manji broj životinja ili umanjiti patnja.

I.2.3. ***Dio 3.: Dokumentacija o neškodljivosti (ispitivanja neškodljivosti i ispitivanja na rezidue)***

1. Dokumentacija o ispitivanjima neškodljivosti uključuje sljedeće:

(a) objedinjeno izvješće o ispitivanjima koja su provedena u skladu s ovim dijelom, s detaljnim upućivanjima na objavljenu literaturu koja sadržava objektivnu raspravu svih dobivenih rezultata. Izostavljanje bilo kojih pretraga ili ispitivanja i uključivanje neke druge vrste studije potrebno je naznačiti i raspraviti;

(b) izjavu o primjeni dobre laboratorijske prakse u pretkliničkim ispitivanjima, ako je primjenjivo, uz analizu doprinosa koji bilo koje ispitivanje u kojem se ne primjenjuje dobra laboratorijska praksa može donijeti sveukupnoj procjeni rizika, te opravdanje za neprimjenjivanje dobre laboratorijske prakse.

2. Dokumentacija uključuje sljedeće:

(a) kazalo svih studija i ispitivanja uključenih u dokumentaciju;

(b) opravdanje za neuključivanje određene vrste studija i ispitivanja;

(c) objašnjenje za uključivanje neke druge vrste studije ili ispitivanja;

(d) analizu doprinosa koji bilo koje ispitivanje u kojem se ne primjenjuje dobra laboratorijska praksa može donijeti sveukupnoj procjeni rizika i opravdanje za neprimjenjivanje dobre laboratorijske prakse.

I.2.4. ***Dio 4.: Dokumentacija o djelotvornosti (pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja)***

1. Dokumentacija o djelotvornosti uključuje svu pretkliničku i kliničku dokumentaciju, bila ona povoljna ili nepovoljna za veterinarsko-medicinske proizvode, kako bi se omogućila cjelovita objektivna ocjena omjera koristi i rizika proizvoda.

2. Dokumentacija o ispitivanjima djelotvornosti uključuje sljedeće:

(a) objedinjeno izvješće o ispitivanjima koja su provedena u skladu s ovim dijelom, s detaljnim upućivanjima na objavljenu literaturu koja sadržava objektivnu raspravu svih dobivenih rezultata. Izostavljanje bilo kojih pretraga ili ispitivanja i uključivanje neke druge vrste studije potrebno je naznačiti i raspraviti;

(b) izjavu o primjeni dobre laboratorijske prakse u pretkliničkim ispitivanjima, ako je primjenjivo, uz analizu doprinosa koji bilo koje ispitivanje u kojem se ne primjenjuje dobra laboratorijska praksa može donijeti sveukupnoj procjeni rizika, te opravdanje za neprimjenjivanje dobre laboratorijske prakse.

3. Dokumentacija uključuje sljedeće:

(a) kazalo svih ispitivanja uključenih u dokumentaciju;

(b) opravdanje za neuključivanje određene vrste ispitivanja;

(c) objašnjenje za uključivanje neke druge vrste ispitivanja.

4. Svrha ispitivanja opisanih u ovom dijelu jest dokazati djelotvornost veterinarsko-medicinskog proizvoda. Sve tvrdnje podnositelja zahtjeva koje se odnose na svojstva, učinke i uporabu proizvoda moraju u potpunosti biti potkrijepljene nalazima specifičnih ispitivanja koji se nalaze u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.

5. Sva ispitivanja djelotvornosti provode se u skladu s potpuno razmotrenim detaljnim protokolom koji se prije početka ispitivanja bilježi pisanim putem. Dobrobit pokusnih životinja podvrgava se veterinarskom nadzoru i u potpunosti se uzima u obzir tijekom izrade bilo kojeg protokola ispitivanja i tijekom provedbe ispitivanja.

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

7. Prije početka svakog terenskog ispitivanja potrebno je dobiti i dokumentirati informirani pristanak vlasnika životinja koje se upotrebljavaju u ispitivanju. Vlasnik životinja posebno se pisanim putem obavješćuje o posljedicama koje sudjelovanje u ispitivanju ima na kasnije uklanjanje liječenih životinja ili dobivanje hrane od liječenih životinja.

I.2.5. ***Detaljni zahtjevi za različite vrste veterinarsko-medicinskih proizvoda ili dokumentacije odobrenja za stavljanje u promet***

1. Detaljni zahtjevi za različite vrste veterinarsko-medicinskih proizvoda ili posebne vrste dokumentacije odobrenja za stavljanje u promet navedeni su u sljedećim odjeljcima ovog Priloga:

(a) u odjeljku II. opisani su standardizirani uvjeti za zahtjeve za veterinarsko-medicinske proizvode osim bioloških veterinarsko-medicinskih proizvoda;

(b) u odjeljku III. opisani su standardizirani uvjeti za zahtjeve za biološke veterinarsko-medicinske proizvode:

i. u odjeljku III. točki (a) opisani su standardizirani uvjeti za zahtjeve za biološke veterinarsko-medicinske proizvode osim imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda;

ii. u odjeljku III. točki (b) opisani su standardizirani uvjeti za zahtjeve za imunološke veterinarsko-medicinske proizvode;

(c) u odjeljku IV. opisani su zahtjevi u pogledu dokumentacije za posebne vrste dokumentacije odobrenja za stavljanje u promet;

(d) u odjeljku IV. opisani su zahtjevi u pogledu dokumentacije za posebne vrste veterinarsko-medicinskih proizvoda.

ODJELJAK II.

ZAHTJEVI ZA VETERINARSKO-MEDICINSKE PROIZVODE OSIM BIOLOŠKIH VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

Sljedeći detaljni zahtjevi primjenjuju se na veterinarsko-medicinske proizvode osim bioloških veterinarsko-medicinskih proizvoda, ako nije drukčije utvrđeno u odjeljku IV.

II.1. ***Dio 1.: Sažetak dokumentacije***

Vidjeti odjeljak I.

II.2. ***Dio 2.: Dokumentacija o kakvoći (fizikalno-kemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)***

II.2.A. **Opis proizvoda**

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

1. Kvalitativni sastav svih sastojaka medicinskog proizvoda znači oznaka ili opis:

(a) jedne ili više djelatnih tvari;

(b) pomoćnih tvari, sastojaka pomoćnih tvari, bez obzira na njihovu narav ili upotrijebljenu količinu, uključujući bojila, konzervanse, adjuvanse, stabilizatore, zgušnjivače, emulgatore, pojačivače okusa i arome;

(c) drugih sastojaka, namijenjenih gutanju ili drugom načinu primjene na životinjama, vanjskih omotača veterinarsko-medicinskih proizvoda, poput kapsula, želatinskih kapsula, intraruminalnih naprava;

(d) svih relevantnih podataka koji se odnose na unutarnje pakiranje i, prema potrebi, vanjsko pakiranje te, ako je to primjereno, njegov način zatvaranja, zajedno s pojedinostima o priboru s kojim se veterinarsko-medicinski proizvod upotrebljava ili daje i koji se dostavlja s proizvodom.

2. Uobičajena terminologija koja se treba upotrebljavati za opis sastojaka veterinarsko-medicinskih proizvoda, neovisno o primjeni ostalih odredbi članka 8.:

(a) u pogledu tvari koje se pojavljuju u Europskoj farmakopeji ili, ako se tamo ne pojavljuju, u nacionalnoj farmakopeji neke od država članica, glavni naslov na zaglavlju monografije s upućivanjem na dotičnu farmakopeju;

(b) u pogledu drugih tvari, međunarodni nezaštićeni naziv (INN) koji preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), uz koji se može navesti drugi nezaštićeni naziv ili, ako to nije moguće, točna znanstvena oznaka;

(c) sastojci koji nemaju međunarodni nezaštićeni naziv ni točnu znanstvenu oznaku opisuju se navodeći kako su i od čega pripravljeni te se prema potrebi prilažu sve druge relevantne pojedinosti;

(d) u pogledu bojila, oznaka s koda „E”, koji im je dodijeljen Direktivom 2009/35/EZ Europskog parlamenta i Vijeća.

3. Kako bi se za sve djelatne i pomoćne tvari veterinarsko-medicinskih proizvoda dao kvantitativni sastav, potrebno je, ovisno o farmaceutskom obliku, navesti masu ili broj jedinica biološke aktivnosti, ili po jedinici doze ili po jedinici mase ili volumena, i to od svake djelatne i pomoćne tvari.

4. Jedinice biološke aktivnosti upotrebljavaju se za tvari koje se ne mogu kemijski definirati. Ako je definirana međunarodna jedinica biološke aktivnosti, potrebno ju je koristiti. Ako međunarodna jedinica nije definirana, jedinice biološke aktivnosti izražavaju se na takav način da osiguraju nedvosmislenu informaciju o aktivnosti tvari koristeći, ako je to primjenjivo, jedinice Europske farmakopeje.

5. Kvantitativni se sastav dopunjuje:

(a) u pogledu pripravaka za jednokratnu primjenu: masom ili jedinicama biološke aktivnosti svake djelatne tvari u spremniku jedinice, uzimajući u obzir iskoristivi volumen proizvoda, nakon otapanja u tekućini, ako je to primjereno;

(b) u pogledu veterinarsko-medicinskih proizvoda koji se daju u kapljicama: masom ili jedinicama biološke aktivnosti svake djelatne tvari sadržane u kapljici ili sadržane u određenom broju kapljica koji odgovara 1 ml ili 1 g pripravka;

(c) u pogledu farmaceutskih oblika koji se daju u mjerenim količinama: masom ili jedinicama biološke aktivnosti svake djelatne tvari po mjerenoj količini.

6. Djelatne tvari zastupljene u obliku spojeva ili derivata opisuju se kvantitativno prema njihovoj ukupnoj masi, a ako je to nužno ili relevantno, prema masi aktivnog čimbenika ili aktivnih čimbenika molekule.

7. Za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju djelatnu tvar koja je prvi put predmet zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u Uniji, sistematski se u obliku mase aktivnog čimbenika ili aktivnih čimbenika molekule izražava kvantitativna izjava o djelatnoj tvari koja je sol ili hidrat. Svi kasnije odobreni veterinarsko-medicinski proizvodi u državama članicama za istu djelatnu tvar trebaju kvantitativni sastav imati naveden na isti način.

II.2.A.2. **Razvoj proizvoda**

1. Potrebno je pružiti objašnjenje odabira sastava, sastojaka, pakiranja i predviđene funkcije pomoćnih tvari u gotovom proizvodu, kao i metode proizvodnje, uključujući obrazloženje odabira metode i detalja sterilizacijskih procesa i/ili aseptičnih postupaka koji se upotrebljavaju u gotovom proizvodu. Uz to objašnjenje prilažu se znanstveni podaci o farmaceutskom razvoju. Potrebno je navesti i bilo kakvu dotrajalost, uz obrazloženje. Mikrobiološka svojstva (mikrobiološka čistoća i antimikrobna aktivnost) te upute za uporabu trebaju biti dokazano primjereni za namijenjenu uporabu veterinarsko-medicinskog proizvoda kako je navedeno u dokumentaciji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.

2. Podnosi se ispitivanje međudjelovanja između gotovog proizvoda i primarne ambalaže kad god se rizik takvog međudjelovanja smatra mogućim, posebno kad je riječ o injekcijskim pripravcima.

3. Predložene veličine pakiranja moraju se opravdati u pogledu predloženog puta primjene, doziranja i ciljne vrste, posebno za antimikrobne (djelatne) tvari.

4. Ako se dozator isporučuje s gotovim proizvodom, mora se dokazati točnost mjerenja doza.

5. Ako se preporučuje uporaba pratećeg ispitivanja s gotovim proizvodom (npr. dijagnostički test), navode se relevantne informacije o ispitivanju.

6. Za veterinarsko-medicinske proizvode koji su namijenjeni za umješavanje u hranu za životinje daju se informacije o udjelu, uputama za umješavanje, homogenosti unutar hrane za životinje i podudarnosti/prikladnosti za hranu za životinje.

II.2.B. **Opis metode proizvodnje**

1. Opis metode proizvodnje koji se u skladu s člankom 8. prilaže zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mora biti sastavljen tako da pruža zadovoljavajući pregled naravi korištenih postupaka.

2. U tu svrhu opis metode proizvodnje uključuje barem:

(a) stvarnu proizvodnu formulu za predložene komercijalne veličine serije, s kvantitativnim podacima o svim upotrijebljenim tvarima. Navode se sve tvari koje mogu nestati tijekom proizvodnje; bilo kakva dotrajalost navodi se uz obrazloženje;

(b) opis raznih faza proizvodnje s informacijama o radnim uvjetima procesa, u narativnom obliku i s dijagramom toka procesa;

(c) u slučaju neprekinute proizvodnje, sve pojedinosti o poduzetim mjerama predostrožnosti radi osiguravanja homogenosti gotovog proizvoda. Navode se informacije o tome kako se definira serija (na primjer, kao razdoblje ili količina proizvoda i može se izraziti u obliku raspona);

(d) popis kontrola tijekom proizvodnje, uključujući fazu proizvodnje u kojoj se provode i načela za prihvaćanje;

(e) eksperimentalna ispitivanja za validaciju proizvodnog procesa i, ako je to primjereno, plan validacije procesa za serije proizvodne razine;

(f) za sterilne proizvode, ako se koriste uvjeti sterilizacije koji nisu u farmakopeji, pojedinosti o sterilizacijskim procesima i/ili aseptičnim postupcima koji se u tu svrhu koriste.

II.2.C. **Proizvodnja i kontrola ishodišnih materijala**

1. Za potrebe ove točke „ishodišni materijali” znači sve djelatne tvari, pomoćne tvari i pakiranja (unutarnje pakiranje sa sustavom zatvaranja i, ako je primjenjivo, vanjsko pakiranje i dozator koji se isporučuje s veterinarsko-medicinskim proizvodom).

2. Dokumentacija uključuje specifikacije i informacije o ispitivanjima koja se trebaju provesti radi kontrole kakvoće svih serija ishodišnih materijala.

3. Rutinska ispitivanja na ishodišnim materijalima provode se na način naveden u dokumentaciji.

4. Ako Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb za neki ishodišni materijal, djelatnu tvar ili pomoćnu tvar izdaje potvrdu o prikladnosti, ta potvrda sadržava upućivanje na relevantnu monografiju Europske farmakopeje.

5. Ako se upućuje na potvrdu o prikladnosti, proizvođač pisanim putem podnositelju zahtjeva daje jamstva da proizvodni proces od trenutka kada je Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb izdala potvrdu o prikladnosti nije modificiran. Ako je polje „okvir pristupa" na potvrdi ispunjeno i potpisano, taj se zahtjev smatra ispunjenim bez dodatnih jamstava.

6. Kako bi se dokazala sukladnost s utvrđenim specifikacijama, prilažu se potvrde o analizi za ishodišne materijale.

II.2.C.1. **Djelatne tvari**

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

2. Dostavljaju se sljedeće pojedinosti:

(a) navode se podaci o identitetu, strukturi te popis fizikalno-kemijskih i drugih relevantnih svojstava djelatne tvari, posebno fizikalno-kemijskih svojstava koja potencijalno utječu na neškodljivost i djelotvornost djelatne tvari. Ako je relevantno, dokaz molekularne strukture uključuje shematski aminokiselinski slijed i relativnu molekulsku masu;

(b) informacije o proizvodnom procesu uključuju opis proizvodnog procesa djelatne tvari što predstavlja obvezu podnositelja zahtjeva za proizvodnju djelatne tvari. Navode se svi materijali koji su potrebni radi proizvodnje djelatne (djelatnih) tvari, navodeći gdje se u procesu svaki materijal koristi. Dostavljaju se informacije o kakvoći i kontroli tih materijala. Dostavljaju se informacije koje pokazuju da materijali udovoljavaju standardima koji su primjereni za njihovu namijenjenu uporabu;

(c) informacije o kontroli kakvoće sadržavaju ispitivanja (uključujući načela za prihvaćanje) koja se provode pri svakoj kritičnoj fazi, informacije o kakvoći i kontroli međuproizvoda i validaciji procesa i/ili evaluacijske studije, ovisno o slučaju. One sadržavaju i validacijske podatke za analitičke metode koje se primjenjuju na djelatnu tvar, ako je to primjereno;

(d) informacije o nečistoćama sadržavaju informacije o predvidljivim nečistoćama zajedno s razinama i naravi zamijećenih nečistoća. One prema potrebi sadržavaju i informacije o sigurnosti tih nečistoća.

3. Glavni spis za djelatnu tvar

Za nebiološku djelatnu tvar podnositelj zahtjeva može dogovoriti da proizvođač djelatne tvari informacije o djelatnoj tvari iz točke 2. dostavi izravno nadležnim tijelima kao glavni spis za djelatnu tvar. U tom slučaju proizvođač djelatne tvari podnositelju zahtjeva pruža sve podatke (dio glavnog spisa za djelatnu tvar koji pripada podnositelju zahtjeva) koji bi mu mogli biti nužni za preuzimanje odgovornosti za veterinarsko-medicinski proizvod. U dokumentaciju medicinskog proizvoda uključuje se kopija podataka koje je proizvođač djelatne tvari dostavio podnositelju zahtjeva. Proizvođač djelatne tvari pisanim putem podnositelju zahtjeva potvrđuje da će osigurati ujednačenost među serijama i da neće modificirati proizvodni proces ni specifikacije, a da o tome ne obavijesti podnositelja zahtjeva.

4. Potvrda o prikladnosti koju izdaje Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb

Dostavljaju se potvrda o prikladnosti i svi dodatni podaci relevantni za farmaceutski oblik koji nisu obuhvaćeni potvrdom o prikladnosti.

II.2.C.1.1. **Djelatne tvari navedene u farmakopejama**

1. Za djelatne tvari koje ispunjavaju zahtjeve Europske farmakopeje ili, ako monografija Europske farmakopeje ne postoji, farmakopeje jedne od država članica smatra se da su u dovoljnoj mjeri u skladu s člankom 8. U tom se slučaju umjesto opisa analitičkih metoda i postupaka u svakom relevantnom odjeljku navodi odgovarajuće upućivanje na dotičnu farmakopeju.

2. U slučajevima kada je specifikacija sadržana u monografiji Europske farmakopeje ili nacionalne farmakopeje neke od država članica nedostatna da bi osigurala kakvoću tvari, nadležna tijela mogu od podnositelja zahtjeva zatražiti primjerenije specifikacije, uključujući načela za prihvaćanje za specifične nečistoće s validiranim postupcima ispitivanja.

3. Nadležna tijela obavješćuju tijela koja su odgovorna za dotičnu farmakopeju. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet tijelima te farmakopeje osigurava pojedinosti o navodnoj nedostatnosti i dodatnim primijenjenim specifikacijama.

II.2.C.1.2. **Djelatne tvari koje nisu navedene u farmakopeji**

1. Djelatne tvari koje nisu navedene ni u jednoj farmakopeji opisuju se u obliku monografije pod sljedećim naslovima:

(a) uz naziv sastojka koji ispunjava zahtjeve iz dijela II.2.A.1. točke 2. dodaju se svi trgovački ili znanstveni sinonimi;

(b) uz definiciju tvari, određenu na način koji je sličan onome korištenom u Europskoj farmakopeji, prilaže se nužni dokaz pojašnjenja, posebno u pogledu molekularne strukture. Ako se tvari mogu opisati samo prema njihovoj metodi proizvodnje, opis treba biti dostatno detaljan kako bi se karakterizirala tvar koja je i po sastavu i po učinku konstantna;

(c) postupci identifikacije mogu biti opisani u obliku potpunih tehnika kako se koriste za proizvodnju tvari te u obliku ispitivanja koja se trebaju rutinski provoditi;

(d) ispitivanja čistoće opisuju se u odnosu na svaku pojedinačnu predvidljivu nečistoću, posebno one koje mogu imati štetni učinak te, ako je to nužno, one koje, uzimajući u obzir kombinaciju tvari na koje se zahtjev odnosi, mogu štetno djelovati na stabilnost proizvoda ili iskriviti analitičke nalaze;

(e) opisuju se ispitivanja i načela za prihvaćanje za kontrolu parametara koji su relevantni za gotovi proizvod, kao što je sterilnost, a metode se validiraju prema potrebi;

(f) kad je riječ o složenim tvarima biljnog ili životinjskog podrijetla, potrebno je razlikovati slučajeve u kojima višestruki farmakološki učinci zahtijevaju kemijsku, fizikalnu ili biološku kontrolu temeljnih komponenti te slučajeve tvari koje sadržavaju jednu ili više skupina temeljnih sastavnica koje imaju sličnu aktivnost, u odnosu na koje se može prihvatiti sveukupni postupak analize.

2. Ti podaci pokazuju da je predloženi niz postupaka ispitivanja dostatan za kontrolu kakvoće djelatne tvari iz definiranog izvora.

II.2.C.1.3. **Fizikalno-kemijska svojstva koja mogu utjecati na bioraspoloživost**

Sljedeći podaci koji se odnose na djelatne tvari trebaju biti dostavljeni kao dio općeg opisa djelatnih tvari ako bioraspoloživost veterinarsko-medicinskog proizvoda o njima ovisi:

(a) kristalični oblik i topljivost;

(b) veličina čestica;

(c) stanje hidracije;

(d) koeficijent raspodjele ulja/vode;

(e) vrijednosti pK/pH.

Točke od (a) do (c) nisu primjenjive na tvari koje se koriste isključivo kao otopine.

II.2.C.2. **Pomoćne tvari**

1. Za pomoćne tvari koje ispunjavaju zahtjeve Europske farmakopeje ili, ako monografija Europske farmakopeje ne postoji, farmakopeje jedne od država članica smatra se da su u dovoljnoj mjeri u skladu s člankom 8. U tom se slučaju umjesto opisa analitičkih metoda i postupaka u svakom relevantnom odjeljku navodi odgovarajuće upućivanje na dotičnu farmakopeju. Zahtjevi monografije prema potrebi se dopunjuju dodatnim ispitivanjima radi kontrole parametara kao što su veličina čestica, sterilnost i/ili rezidualna otapala.

2. Ako farmakopejska monografija ne postoji, predlaže se i opravdava specifikacija. Moraju se poštovati zahtjevi za specifikacije iz dijela II.2.C.1.2.1. točaka od (a) do (e) za djelatnu tvar. Dostavljaju se predložene metode i njihovi dodatni validacijski podaci.

3. Podnosi se izjava radi potvrde da bojila koja se dodaju veterinarsko-medicinskim proizvodima udovoljavaju zahtjevima Direktive 2009/35/EZ Europskog parlamenta i Vijeća ([3]), osim ako se zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet odnosi na određene veterinarsko-medicinske proizvode za lokalnu primjenu poput medicinskih ovratnika i ušnih markica.

4. Dostavlja se izjava kojom se potvrđuje da bojila koja se upotrebljavaju udovoljavaju kriterijima čistoće iz Uredbe Komisije (EU) br. 231/2012 ([4]).

5. Za nove pomoćne tvari, to jest pomoćne tvari koje se prvi put u Uniji koriste u veterinarsko-medicinskom proizvodu ili novim putem primjene, potrebno je osigurati pojedinosti o proizvodnji, karakterizaciju i kontrole, s upućivanjima kojima se podupiru i klinički i neklinički podaci o neškodljivosti. Za bojila se izjave o sukladnosti iz točaka 3. i 4. smatraju dostatnima.

II.2.C.3. **Pakiranje (spremnici i sustavi zatvaranja)**

II.2.C.3.1. **Djelatna tvar**

1. Potrebno je osigurati informacije o spremniku i njegovu sustavu zatvaranja za djelatnu tvar, uključujući identitet pojedinog materijala za unutarnje pakiranje i njegove specifikacije. Količina obveznih informacija ovisi o fizikalnom stanju (tekućina, krutina) djelatne tvari.

2. Ako je dostavljena potvrda o prikladnosti za djelatnu tvar iz predloženog izvora u kojoj se navode spremnik i njegov sustav zatvaranja, detaljni podaci o njima za djelatnu tvar iz tog izvora mogu se zamijeniti upućivanjem na valjanu potvrdu o prikladnosti.

3. Ako je dostavljen glavni spis za djelatnu tvar iz predloženog izvora u kojem se navode spremnik i njegov sustav zatvaranja, detaljni podaci o njima za djelatnu tvar iz tog izvora mogu se zamijeniti upućivanjem na glavni spis za djelatnu tvar.

II.2.C.3.2. **Gotovi proizvod**

1. Potrebno je osigurati informacije o spremniku i njegovu sustavu zatvaranja i priboru za gotovi proizvod, uključujući identitet pojedinog materijala za unutarnje pakiranje i njegove specifikacije. Količina obveznih informacija ovisi o putu primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda i fizikalnom stanju (tekućina, krutina) doze.

([3]) Direktiva 2009/35/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 23. travnja 2009. o bojilima koja se mogu dodavati lijekovima (SL L 109, 30.4.2009., str. 10.).

([4]) Uredba Komisije (EU) br. 231/2012 od 9. ožujka 2012. o utvrđivanju specifikacija za prehrambene aditive navedene u prilozima II. i III. Uredbi (EZ) br. 1333/2008 Europskog parlamenta i Vijeća (SL L 83, 22.3.2012., str. 1.).

2. Ako farmakopejska monografija ne postoji, predlaže se i opravdava specifikacija za materijal za pakiranje.

3. Navode se informacije o sastavu, proizvodnji i neškodljivosti materijala za pakiranje koji se prvi put upotrebljavaju u Uniji i koji su u dodiru s proizvodom.

II.2.C.4. **Tvari biološkog podrijetla**

1. Navode se informacije o izvoru, obradi, karakterizaciji i kontroli svih materijala biološkog podrijetla (ljudskih, životinjskih, biljnih ili od mikroorganizama) koji se upotrebljavaju u proizvodnji veterinarsko-medicinskih proizvoda, uključujući podatke o virusnoj neškodljivosti, u skladu s relevantnim smjernicama.

2. Potrebno je dostaviti dokumentaciju kojom se dokazuje da su materijali koji potječu od životinjskih vrsta koji mogu prenositi transmisivnu spongiformnu encefalopatiju (TSE) u skladu s Uputama za smjernice o umanjenju rizika prijenosa uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova i veterinarsko-medicinskih proizvoda, kao i s odgovarajućom monografijom Europske farmakopeje. Da bi se dokazala sukladnost, mogu se koristiti potvrde o prikladnosti koje izdaje Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb, uz upućivanje na odgovarajuću monografiju Europske farmakopeje.

II.2.D. **Kontrolna ispitivanja koja se provode na izoliranim međuproizvodima tijekom proizvodnog procesa**

1. Za potrebe ovog odjeljka „izolirani međuproizvod” znači djelomično prerađeni materijal koji se može pohraniti na određeno vrijeme i koji je potrebno dodatno preraditi prije nego što postane gotov proizvod.

2. Određuje se specifikacija za svaki međuproizvod te se opisuju i validiraju analitičke metode, ako je to primjenjivo.

3. Navode se informacije o primarnoj ambalaži međuproizvoda ako se ona razlikuje od pakiranja gotovog proizvoda.

4. Rok valjanosti i uvjeti pohrane međuproizvoda određuju se na temelju podataka dobivenih ispitivanjima stabilnosti.

II.2.E. **Kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda**

1. Za kontrolu gotovog proizvoda, serija gotovog proizvoda sadržava sve jedinice farmaceutskog oblika koje su sastavljene od iste inicijalne količine materijala i podvrgnute istim serijama proizvodnih i/ili sterilizacijskih operacija. U slučaju neprekinute proizvodnje veličina serije može se izraziti kao razdoblje ili količina proizvoda i može se izraziti u obliku raspona.

2. Navode se ispitivanja koja se provode na gotovom proizvodu. Potrebno je obrazložiti predložene specifikacije. Navodi se i obrazlaže učestalost ispitivanja koja se ne provode rutinski. Navode se i načela za prihvaćanje puštanja u promet.

3. Dokumentacija uključuje podatke koji se odnose na kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda pri puštanju u promet i njihovu validaciju. Oni se podnose u skladu sa sljedećim zahtjevima.

4. Kako bi se opravdala primjena postupaka ispitivanja i načela za prihvaćanje koji su drukčiji od onih navedenih u relevantnim monografijama i općim poglavljima Europske farmakopeje ili, u njihovu nedostatku, u farmakopeji neke od država članica, ti postupci i načela moraju se opravdati tako da se dostavi dokaz da bi gotovi proizvod, da se ispituje u skladu s tim monografijama, ispunjavao zahtjeve u pogledu kakvoće propisane u toj farmakopeji za taj farmaceutski oblik.

II.2.E.1. **Opća svojstva gotovog proizvoda**

1. Određena ispitivanja općih svojstava proizvoda uvijek se uključuju u ispitivanja gotovog proizvoda. Ta se ispitivanja, kad god je to primjenjivo, odnose na kontrolu prosječne mase/volumena i maksimalnih odstupanja, na mehanička ili fizikalna ispitivanja, vanjski izgled, fizikalna svojstva kao što su pH ili veličina čestica. Za svako od tih svojstava podnositelj zahtjeva navodi standarde i načela za prihvaćanje.

2. Uvjeti ispitivanja, ako je to primjereno, korištena oprema/aparat, kao i standardi, trebaju biti dovoljno detaljno opisani kad god nisu navedeni u Europskoj farmakopeji ili farmakopeji neke od država članica; isto se primjenjuje u slučajevima u kojima postupci propisani takvim farmakopejama nisu primjenjivi.

II.2.E.2. **Identifikacija i analiza djelatnih tvari**

1. Identifikacija i analiza djelatnih tvari provodi se ili na reprezentativnom uzorku iz proizvodne serije ili na određenom broju doznih jedinica koje se analiziraju pojedinačno.

2. Ako za to postoji primjereno opravdanje, najviše prihvatljivo odstupanje u sadržaju djelatne tvari u gotovom proizvodu ne premašuje ± 5 % u vrijeme proizvodnje.

3. U određenim slučajevima posebno složenih mješavina, ako analiza djelatnih tvari koje su vrlo brojne ili zastupljene u vrlo niskim količinama zahtijeva temeljitu istragu koju je teško provesti u odnosu na svaku proizvodnu seriju, analiza jedne ili više djelatnih tvari u gotovom proizvodu može se izostaviti, pod izričitim uvjetom da se takve analize obavljaju u prijelaznim fazama proizvodnog procesa. Ta pojednostavnjena tehnika ne može se proširiti na karakterizaciju dotičnih tvari. Dopunjuje je postupak kvantitativne evaluacije, koji nadležnom tijelu omogućuje da provjeri usklađenost proizvoda s njegovom specifikacijom nakon njegova stavljanja u promet.

4. Biološka analiza *in vivo* ili *in vitro* obvezna je kada fizikalno-kemijske metode ne mogu osigurati primjerenu informaciju o kakvoći proizvoda. Takva analiza, kad god je to moguće, uključuje referentne materijale i statističke analize koji omogućuju izračun granica pouzdanosti. Ako se ta ispitivanja ne mogu provesti na gotovom proizvodu, mogu se provesti u prijelaznoj fazi, što je kasnije moguće u proizvodnom procesu.

5. Navode se najviše prihvatljive razine pojedinačnih i ukupnih degradacijskih produkata neposredno nakon proizvodnje. Navodi se razlog uključivanja degradacijskih produkata u specifikacije ili njihova isključivanja iz specifikacija.

II.2.E.3. **Identifikacija i analiza komponenti pomoćnih tvari**

Identifikacijsko ispitivanje te ispitivanje gornjih i donjih graničnih vrijednosti obvezno je za svaki pojedinačni antimikrobni konzervans i za svaku pomoćnu tvar koja može utjecati na bioraspoloživost djelatne tvari, osim ako se bioraspoloživost jamči drugim primjerenim ispitivanjima. Identifikacijsko ispitivanje i ispitivanje gornjih graničnih vrijednosti obvezno je za sve antioksidanse i za sve pomoćne tvari s mogućim štetnim djelovanjem na fiziološke funkcije, dok je za antioksidanse uključeno i ispitivanje donjih graničnih vrijednosti u vrijeme puštanja u promet.

II.2.E.4. **Mikrobiološke kontrole**

Podaci o mikrobiološkim ispitivanjima, poput sterilnosti i bakterijskih endotoksina, uključuju se u analitičke podatke kad god takva ispitivanja moraju biti rutinski poduzeta kako bi se provjerila kakvoća proizvoda.

II.2.E.5. **Ujednačenost među serijama**

Kako bi se osigurala dosljedna kakvoća svih serija proizvoda i dokazala usklađenost sa specifikacijama, navode se podaci o seriji s rezultatima svih ispitivanja provedenih na [3] serije koje su proizvedene na predloženom mjestu/mjestima proizvodnje u skladu s opisanim proizvodnim procesom.

II.2.E.6. **Ostale kontrole**

Kontroliraju se sva ostala ispitivanja koja se smatraju potrebnima za potvrdu kakvoće medicinskog proizvoda.

II.2.F. **Ispitivanje stabilnosti**

II.2.F.1. **Djelatna tvar/djelatne tvari**

1. Potrebno je utvrditi razdoblje za ponovno ispitivanje i uvjete pohrane za djelatnu tvar osim kada proizvođač gotovog proizvoda u potpunosti ponovno ispituje djelatnu tvar neposredno prije njezine uporabe u proizvodnji gotovog proizvoda.

2. Podaci o stabilnosti dostavljaju se kako bi se dokazalo na koji se način kakvoća djelatne tvari mijenja s vremenom pod utjecajem raznih okolišnih čimbenika i u potporu utvrđenih razdoblja za ponovno ispitivanje i uvjeta pohrane, ako je to primjenjivo. Potrebno je predočiti i vrstu provedenih ispitivanja stabilnosti, korištene protokole, analitičke postupke i njihovu validaciju zajedno s detaljnim rezultatima.

3. Ako je dostupna potvrda o prikladnosti za djelatnu tvar iz predloženog izvora u kojoj se navodi razdoblje za ponovno ispitivanje i uvjeti pohrane, podaci o stabilnosti za djelatnu tvar iz tog izvora mogu se zamijeniti upućivanjem na valjanu potvrdu o prikladnosti.

4. Ako je dostavljen glavni spis za djelatnu tvar iz predloženog izvora u kojem se navode podaci o stabilnosti, detaljni podaci o stabilnosti djelatne tvari iz tog izvora mogu se zamijeniti upućivanjem na glavni spis za djelatnu tvar.

II.2.F.2. **Gotovi proizvod**

1. Potrebno je opisati istraživanja kojima se određuje rok valjanosti, preporučeni uvjeti pohrane i specifikacije na kraju roka valjanosti koje predlaže podnositelj zahtjeva.

2. Potrebno je predočiti i vrstu provedenih ispitivanja stabilnosti, korištene protokole, analitičke postupke i njihovu validaciju zajedno s detaljnim rezultatima.

3. Ako gotov proizvod zahtijeva otapanje u tekućini ili razrjeđivanje prije primjene, potrebno je navesti pojedinosti u pogledu predloženog roka valjanosti i specifikaciju za otopljeni/razrijeđeni proizvod, uz relevantne podatke o stabilnosti.

4. U slučaju spremnika s višestrukim dozama prema potrebi se dostavljaju podaci o stabilnosti kako bi se opravdao rok valjanosti proizvoda nakon otvaranja te se definiraju specifikacije za tijek uporabe.

5. Ako postoji mogućnost da uz gotovi proizvod nastanu degradacijski produkti, podnositelj zahtjeva podnosi izjavu o tim produktima i navodi upotrijebljeni identifikacijski postupak i postupke ispitivanja.

6. Ako podaci o stabilnosti pokažu da analiza djelatne tvari pada pri pohrani, opis kontrolnih ispitivanja gotovog proizvoda uključuje, ako je to primjereno, kemijsku i, ako je to nužno, toksikološko-farmakološku pretragu promjena kojima je ta tvar podvrgnuta te eventualno karakterizaciju i/ili analizu degradacijskih produkata.

7. Navodi se i obrazlaže najviše prihvatljiva razina pojedinačnih i ukupnih degradacijskih produkata na kraju roka valjanosti.

8. Na temelju rezultata ispitivanja stabilnosti navode se i obrazlažu ispitivanja koja se provode na gotovom proizvodu tijekom roka valjanosti i njihova načela za prihvaćanje.

9. Zaključci sadržavaju rezultate analiza koji opravdavaju predloženi rok valjanosti i, prema potrebi, rok valjanosti nakon otvaranja pod preporučenim uvjetima pohrane.

10. Osim toga, za veterinarsko-medicinske proizvode koji su namijenjeni za umješavanje u hranu za životinje navode se informacije o stabilnosti i predloženom roku valjanosti nakon umješavanja u hranu za životinje. Potrebno je predati i specifikaciju za ljekovitu hranu za životinje proizvedenu uporabom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda u skladu s preporučenim uputama za uporabu.

II.2G. **Ostale informacije**

Informacije koje se odnose na kakvoću veterinarsko-medicinskog proizvoda, a koje nisu obuhvaćene ovim dijelom mogu se uključiti u dokumentaciju pod ovom točkom.

II.3. ***Dio 3.: Dokumentacija o neškodljivosti (ispitivanja neškodljivosti i ispitivanja na rezidue)***

1. Svako izvješće o ispitivanju uključuje:

(a) presliku plana ispitivanja (protokola);

(b) izjavu o primjeni dobre laboratorijske prakse, ako je primjenjivo;

(c) opis korištenih metoda, aparata i materijala;

(d) opis i obrazloženje sustava ispitivanja;

(e) opis dobivenih rezultata koji je dovoljno detaljan da je moguća kritička procjena rezultata neovisno o tumačenju autora;

(f) statističku analizu rezultata, ako je primjereno;

(g) analizu rezultata s napomenom o razinama doza sa zamijećenim učincima i bez zamijećenih učinaka te o eventualnim neuobičajenim rezultatima;

(h) naziv laboratorija;

(i) ime voditelja studije;

(j) potpis i datum;

(k) mjesto i vrijeme provođenja studije;

(l) legendu kratica i šifri, neovisno o tome jesu li međunarodno prihvaćene;

(m) opis matematičkih i statističkih postupaka.

2. Objavljene studije prihvaćaju se ako sadržavaju dovoljno podataka i pojedinosti za neovisnu procjenu. Eksperimentalne tehnike opisuju se toliko detaljno da se mogu reproducirati, a ispitivač mora utvrditi njihovu valjanost. Sažeci studija za koje nisu dostupna detaljna izvješća ne prihvaćaju se kao valjana dokumentacija. Ako je tvar prethodno procijenjena kako bi se utvrdila najveća dopuštena količina rezidua („NDK"), za određene zahtjeve neškodljivosti može se uputiti na europska javna izvješća o procjeni NDK-a. Ako se upućuje na europsko javno izvješće o procjeni NDK-a, nije potrebno dostaviti studije koje su već procijenjene u okviru procjene NDK-a; dostavljaju se samo nove studije koje nisu bile dostupne pri procjeni NDK-a. Ako put izlaganja (na primjer, korisnika) nije jednak putu koji se upotrebljava u skladu s Uredbom Komisije (EU) 2018/782 ([5]), možda će biti potrebne nove studije.

II.3.A. **Ispitivanja neškodljivosti**

1. Dokumentacija o neškodljivosti mora biti prikladna za procjenu:

(a) potencijalne toksičnosti veterinarsko-medicinskog proizvoda i bilo kojih opasnih ili nepoželjnih učinaka koji se mogu pojaviti pod predloženim uvjetima uporabe na ciljnoj vrsti;

([5]) Uredba Komisije (EU) 2018/782 od 29. svibnja 2018. o utvrđivanju metodoloških načela za procjenu rizika i preporuke za upravljanje rizikom iz Uredbe (EZ) br. 470/2009 (SL L 132, 30.5.2018., str. 5.).

(b) potencijalnih rizika koji mogu potjecati od izlaganja ljudi veterinarsko-medicinskom proizvodu, primjerice tijekom njegova davanja životinji;

(c) potencijalnih rizika za okoliš koji proizlaze iz uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda.

2. U nekim slučajevima može biti neophodno ispitati metabolite izvornog spoja ako oni predstavljaju problematične rezidue.

3. Pomoćna tvar koja se prvi put upotrebljava u veterinarsko-medicinskom proizvodu ili koja se upotrebljava novim putem primjene tretira se jednako kao djelatna tvar.

II.3.A.1. **Precizna identifikacija proizvoda i njegovih djelatnih tvari**

(a) međunarodni nezaštićeni naziv (INN);

(b) naziv u skladu s Međunarodnom unijom za čistu i primijenjenu kemiju (IUPAC);

(c) registarski broj koji dodjeljuje Chemical Abstract Service (CAS);

(d) terapeutska, farmakološka i kemijska klasifikacija;

(e) sinonimi i kratice;

(f) strukturna formula;

(g) molekularna formula;

(h) molekularna težina;

(i) stupanj čistoće;

(j) kvalitativni i kvantitativni sastav nečistoća;

(k) opis fizikalnih svojstava:

i. talište;

ii. vrelište;

iii. pritisak pare;

iv. topljivost u vodi i organskim otapalima izražena u g/l, s naznakom temperature;

v. gustoća;

vi. odbijanje svjetlosti, optička rotacija itd.;

(l) formulacija proizvoda.

II.3.A.2. **Farmakologija**

1. Farmakološka ispitivanja od ključne su važnosti za razjašnjavanje mehanizama na temelju kojih veterinarsko-medicinski proizvod postiže svoj ljekoviti učinak i stoga se uključuju farmakološka ispitivanja provedena na eksperimentalnim i ciljnim životinjskim vrstama. Ako je primjenjivo, navode se upućivanja na studije dostavljene u dijelu 4. dokumentacije.

2. Ako veterinarsko-medicinski proizvod ima farmakološko djelovanje bez toksičnog odgovora ili pri dozama koje su manje od onih kod kojih se pojavljuje toksičnost, to se farmakološko djelovanje uzima u obzir tijekom ocjene neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda za korisnika.

3. Prije sigurnosne dokumentacije trebaju biti dostavljeni detalji farmakoloških istraživanja koja su provedena na laboratorijskim životinjama, uz sve relevantne informacije koje su zapažene tijekom kliničkih ispitivanja u ciljnoj životinji.

II.3.A.2.1. **Farmakodinamika**

Potrebno je dostaviti informacije o mehanizmu djelovanja djelatnih tvari, zajedno s informacijama o primarnom i sekundarnom farmakodinamičkom učinku kako bi se bolje razumjeli štetni učinci u životinjskim ispitivanjima. Detaljno izvještavanje o farmakodinamičkim svojstvima povezanima s terapeutskim učinkom navodi se u dijelu 4.A dokumentacije.

II.3.A.2.2. **Farmakokinetika**

Prilažu se podaci o sudbini djelatne tvari i njezinih metabolita u laboratorijskim životinjama, a oni trebaju obuhvaćati apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanja (ADME). Podaci se odnose na otkrivene vrijednosti za dozu/učinak u farmakološkim i toksikološkim ispitivanjima, kako bi se odredila primjerena izloženost.

II.3.A.3. **Toksikologija**

1. Dokumentacija o toksikologiji slijedi smjernice koje je Agencija objavila o općem pristupu ispitivanju i smjernice za pojedinačna ispitivanja. Općenito, ispitivanja toksičnosti obavljaju se na djelatnim tvarima, a ne na formuliranom proizvodu, osim ako je posebno uvjetovan drukčiji postupak.

2. Ispitivanja na životinjama provode se na laboratorijskim životinjama utvrđena soja za koji su (po mogućnosti) dostupni povijesni podaci.

3. Toksičnost jednokratne doze

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze mogu se koristiti za predviđanje:

(a) mogućih učinaka akutnog predoziranja u ciljnoj vrsti;

(b) mogućih učinaka slučajne primjene na ljudima;

(c) doza koje se mogu uspješno primjenjivati u ispitivanjima ponovljenih doza.

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze trebaju otkriti akutne toksične učinke tvari i razdoblje za njihovu pojavu i povlačenje.

Ispitivanja koja se trebaju provesti odabiru se u svrhu osiguravanja informacija o sigurnosti korisnika, na primjer, ako se predviđa značajno izlaganje udisanjem ili kožnim doticajem korisnika veterinarsko-medicinskog proizvoda, potrebno je proučiti te puteve izlaganja.

4. Toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza imaju za cilj otkriti fiziološke i/ili patološke promjene do kojih dolazi nakon ponovljene primjene djelatne tvari ili kombinacije djelatnih tvari koje su predmet ispitivanja te utvrditi povezanost između tih promjena i doziranja.

Ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza u pravilu je dovoljno provesti na jednoj vrsti pokusne životinje. Umjesto tog ispitivanja može se provesti ispitivanje koje se provodi na ciljnoj životinji. Učestalost i put primjene te trajanje ispitivanja odabiru se uzimajući u obzir predložene uvjete za kliničku uporabu i/ili izlaganje korisnika. Podnositelj zahtjeva navodi svoje razloge za širinu i trajanje ispitivanja i odabrane doze.

5. Tolerancija kod ciljnih vrsta

Podnosi se sažetak bilo kakvih znakova netolerancije pripravka koji su zapaženi tijekom ispitivanja, obično s konačnom formulacijom, u ciljnoj životinjskoj vrsti u skladu sa zahtjevima dijela II.4.A4 (tolerancija kod ciljnih životinjskih vrsta). Potrebno je navesti ispitivanja, doze kod kojih se javila netolerancija te vrste i pasmine životinja na koje se to odnosi. Potrebno je dostaviti i detaljne podatke o neočekivanim fiziološkim promjenama. U dio 4. dokumentacije uključuju se potpuna izvješća o tim ispitivanjima.

6. Reproduktivna toksičnost, uključujući razvojnu toksičnost

Ispitivanje učinaka na reprodukciju

Za proizvode namijenjene uporabi na rasplodnim životinjama dostavljaju se ispitivanja neškodljivosti za razmnožavanje u skladu sa smjernicama VICH-a GL43. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na laboratorijskim životinjama ne očekuju se za procjenu učinaka na korisnika.

7. Ispitivanje razvojne toksičnosti

Pri procjeni učinaka kod ciljne životinjske vrste nisu potrebne studije razvojne toksičnosti za proizvode koji su namijenjeni samo uporabi na nerasplodnim životinjama. Za ostale proizvode potrebno je provesti ispitivanje razvojne toksičnosti na najmanje jednoj vrsti, koja može biti ciljna vrsta. Ako se studija provodi na ciljnoj vrsti, ovdje se dostavlja sažetak, a potpuno izvješće o ispitivanju uključuje se u dio 4. dokumentacije.

Za procjenu sigurnosti korisnika provodi se standardno ispitivanje razvojne toksičnosti u skladu sa standardnim ispitivanjima na temelju utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH-a GL32 i ispitivanja OECD-a) u svim situacijama u kojima se može očekivati znatna izloženost korisnika.

8. Genotoksičnost

Provode se ispitivanja genotoksičnog potencijala kako bi se otkrile promjene koje tvar može uzrokovati u genskom materijalu stanica. Ispituju se genotoksična svojstva svake tvari koja se prvi put koristi u veterinarsko-medicinskom proizvodu.

Na djelatnim tvarima provodi se standardni niz ispitivanja genotoksičnosti u skladu sa standardnim ispitivanjima na temelju utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH-a GL23 i ispitivanja OECD-a).

9. Karcinogenost

Odluka o tome je li obvezno ispitivanje karcinogenosti ovisi o rezultatima ispitivanja genotoksičnosti, odnosa strukture-aktivnosti i rezultata ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza koji bi mogli pokazati potencijal za hiperplastične/neoplastične promjene.

Potrebno je razmotriti sve poznate mehanizme toksičnosti kod pojedinih vrsta i sve razlike u metabolizmu između vrsta korištenih u ispitivanju, ciljnih životinjskih vrsta i čovjeka.

Ispitivanje karcinogenosti provodi se u skladu sa standardnim ispitivanjima na temelju utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH-a GL28 i ispitivanja OECD-a).

10. Izuzeća

Ako je veterinarsko-medicinski proizvod namijenjen lokalnoj primjeni, kod ciljne životinjske vrste istražuje se sistemska apsorpcija. Ako se dokaže da je sistemska apsorpcija zanemariva, moguće je izostaviti ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, ispitivanja reproduktivne toksičnosti i razvojne toksičnosti te ispitivanja karcinogenosti, osim:

(a) ako se u predviđenim uvjetima uporabe očekuje da životinja veterinarsko-medicinski proizvod prima oralno; ili

(b) ako se u predviđenim uvjetima uporabe očekuje oralna izloženost korisnika veterinarsko-medicinskom proizvodu.

II.3.A.4. **Ostali zahtjevi**

II.3.A.4.1. **Posebna ispitivanja**

Za posebne skupine tvari ili ako učinci koji su zamijećeni tijekom ispitivanja ponovljenih doza u životinja uključuju promjene koje su indikativne za, na primjer, imunotoksičnost, neurotoksičnost ili endokrinu disfunkciju, moraju se provesti daljnja ispitivanja, na primjer ispitivanja senzibilizacije ili ispitivanja odgođene neurotoksičnosti. Ovisno o prirodi proizvoda, može biti nužno provesti dodatna ispitivanja kako bi se ocijenio osnovni mehanizam toksičnog učinka ili potencijal iritacije.

Za proizvode kod kojih može doći do izloženosti kože i očiju potrebno je dostaviti ispitivanja nadraživanja i preosjetljivosti. Ta se ispitivanja provode s konačnom formulacijom.

Pri osmišljavanju takvih ispitivanja i ocjene njihovih rezultata u obzir se uzimaju stupanj najnovijih znanstvenih spoznaja i utvrđene smjernice.

II.3.A.4.2. **Opažanja kod ljudi**

Potrebno je navesti informacije koje pokazuju koriste li se farmakološki djelatne tvari veterinarsko-medicinskog proizvoda kao lijekovi za humanu primjenu. Ako je to slučaj, potrebno je prikupiti sve učinke koji su do tada opaženi kod ljudi (uključujući nuspojave) i njihove uzroke, u mjeri u kojoj bi mogli biti važni za procjenu neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda, uključujući prema potrebi rezultate objavljenih ispitivanja; ako se sastojci veterinarsko-medicinskog proizvoda sami ne koriste ili se više ne koriste kao lijekovi za humanu primjenu, za to je potrebno navesti obrazloženje ako je javno dostupno.

II.3.A.4.3. **Razvoj rezistencije i povezani rizici kod ljudi**

Zahtjevi za podatke opisani u ovoj točki povezani su s antibakterijskim tvarima i možda nisu u potpunosti primjenjivi na druge vrste antimikrobnih tvari (odnosno antiviralna sredstva, antimikotike i antiprotozoike), iako se u načelu zahtjevi mogu ispuniti, ako je primjenjivo.

Podaci o potencijalnoj pojavi rezistentnih bakterija ili rezistentnih mutacija koje bi mogle utjecati na zdravlje ljudi i koje su povezane s uporabom veterinarsko-medicinskih proizvoda potrebni su za te proizvode. U tom je pogledu posebno važan mehanizam razvoja i selekcije takve rezistencije. Prema potrebi, podnositelj zahtjeva predlaže mjere za ograničavanje razvoja rezistencije zbog predviđene uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Podaci o rezistenciji relevantnoj za kliničku uporabu proizvoda na ciljnim životinjama rješavaju se u skladu s dijelom II.4.A.2. Prema potrebi se navodi upućivanje na podatke iz dijela II.4.A.2.

1. Za životinje koje se koriste za proizvodnju hrane procjena rizika odnosi se na:

(a) identifikaciju rezistentnih bakterija ili rezistentnih mutacija koje bi se mogle povezati s ljudskim bolestima (zoonotske i/ili komenzalne bakterije) i koje se primjenjuju uporabom antimikrobnog veterinarsko-medicinskog proizvoda na ciljnim životinjama (identifikacija opasnosti);

(b) vjerojatnost širenja identificiranih opasnosti s ciljne životinjske vrste kao posljedica uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda u pitanju;

(c) vjerojatnost naknadnog izlaganja ljudi identificiranim opasnostima putem hrane ili izravnim dodirom i posljedice toga (štetni učinci) na ljudsko zdravlje. Smjernice su dostupne u sklopu smjernica VICH-a GL27 i smjernica EU-a.

2. Za kućne ljubimce razmatranje rizika za ljudsko ili javno zdravlje odnosi se na:

(a) identifikaciju rezistentnih bakterija ili rezistentnih mutacija koje bi se mogle povezati s ljudskim bolestima i koje se primjenjuju uporabom antimikrobnog veterinarsko-medicinskog proizvoda na ciljnim životinjama;

(b) procjenu izloženosti zoonotskim i komenzalnim bakterijama kod ciljne životinjske vrste na temelju uvjeta uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda u pitanju;

(c) razmatranje naknadnog izlaganja ljudi antimikrobnoj rezistenciji i posljedice toga na ljudsko zdravlje.

3. Potrebno je razmotriti rezistenciju u okolini.

II.3.A.5. **Sigurnost korisnika**

Ovaj odjeljak uključuje procjenu učinaka koji su ustanovljeni u dijelovima od II.3.A do II.3.A.4., koji te učinke povezuju s vrstom i trajanjem izlaganja ljudi proizvodu, radi formuliranja primjerenih upozorenja za korisnike i ostalih mjera upravljanja rizikom.

Sigurnost korisnika rješava se u skladu sa smjernicama Odbora za veterinarsko-medicinske proizvode (CVMP).

II.3.A.6. **Procjena rizika za okoliš**

1. Procjena rizika za okoliš provodi se radi procjene mogućih štetnih učinaka koje uporaba veterinarsko-medicinskog proizvoda može uzrokovati za okoliš te radi utvrđivanja rizika od takvih učinaka. U procjeni se navode i sve mjere opreza koje mogu biti potrebne za smanjenje tog rizika.

2. Ta procjena sastoji se od dvije faze. Prva faza procjene obavlja se uvijek. Pojedinosti o procjeni pružaju se u skladu sa smjernicama koje objavljuje Agencija. U njoj se navodi potencijalno izlaganje okoliša proizvodu i razina rizika povezanog sa svakim takvim izlaganjem uzimajući u obzir posebno sljedeće stavke:

(a) ciljne životinjske vrste i predloženi način uporabe;

(b) način primjene proizvoda, a posebno opseg u kojem bi proizvod mogao izravno ući u ekosustave;

(c) moguće izlučivanje proizvoda, njegovih djelatnih tvari ili relevantnih metabolita u okoliš putem liječenih životinja; postojanost u tim izlučevinama;

(d) zbrinjavanje neupotrijebljenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili drugog otpada.

3. U drugoj se fazi provode daljnja specifična istraživanja o zadržavanju proizvoda i njegovim učincima na pojedine ekosustave u skladu sa smjernicama koje objavljuje Agencija. U obzir se uzima opseg izlaganja okoliša proizvodu te dostupne informacije o fizikalnim/kemijskim, farmakološkim i/ili toksikološkim svojstvima dotičnih tvari, uključujući metabolite u slučaju utvrđenog rizika, koje su prikupljene tijekom ostalih ispitivanja provedenih u skladu s ovom Uredbom.

4. Za proizvode namijenjene vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane, postojane, bioakumulativne i otrovne ili vrlo postojane i vrlo bioakumulativne tvari klasificiraju se u skladu s kriterijima iz Priloga XIII. Uredbi (EZ) br. 1907/2006 Europskog parlamenta i Vijeća ([6]) (Uredba REACH) i procjenjuju se u skladu sa smjernicama za procjenu postojanih, bioakumulativnih i otrovnih te vrlo postojanih i vrlo bioakumulativnih tvari u veterinarsko-medicinskim proizvodima koje objavljuje Agencija.

II.3.B. Ispitivanja na rezidue

1. Za potrebe ove točke primjenjuju se definicije iz Uredbe (EZ) br. 470/2009.

2. Svrha proučavanja deplecije rezidua iz jestivog tkiva ili jaja, mlijeka i meda (voska, ako je prikladno) dobivenih iz liječenih životinja jest odrediti pod kojim uvjetima i u kojem opsegu rezidue mogu opstati u prehrambenim proizvodima proizvedenima od tih životinja. Nadalje, na temelju ispitivanja mora biti moguće odrediti razdoblje karencije.

3. U slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda namijenjenih uporabi na životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, u dokumentaciji o reziduama navodi se:

(a) do koje mjere i koliko dugo rezidue veterinarsko-medicinskog proizvoda ili njegovi metaboliti opstaju u jestivim tkivima liječene životinje ili u mlijeku, jajima i/ili medu (vosku, ako je prikladno) dobivenima od takvih životinja;

(b) da je moguće utvrditi realna razdoblja karencije kojih se moguće pridržavati u praktičnim uvjetima uzgoja radi sprečavanja bilo kakvih rizika za zdravlje potrošača prehrambenih proizvoda dobivenih od liječenih životinja;

(c) da su analitičke metode korištene u ispitivanju o depleciji rezidua primjereno validirane kako bi se moglo jamčiti da su podneseni podaci o reziduama prikladni za utvrđivanje razdoblja karencije.

II.3.B.1. Identifikacija proizvoda

Mora se provesti identifikacija veterinarsko-medicinskog proizvoda odnosno veterinarsko-medicinskih proizvoda korištenih u ispitivanju, uključujući:

(a) sastav;

(b) rezultate fizikalnih i kemijskih ispitivanja (potencija i čistoća) za odgovarajuću seriju ili serije;

(c) identifikaciju serije.

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

1. Svrha tih ispitivanja, kojima se mjeri stopa deplecije rezidua u ciljnu životinju nakon zadnje primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda, jest omogućiti određivanje razdoblja karencije koja su potrebna kako bi se osiguralo da u prehrambenim proizvodima koji se dobivaju od liječenih životinja nema rezidua koje mogu predstavljati opasnost za potrošače.

([6]) Uredba (EZ) br. 1907/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 18. prosinca 2006. o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničavanju kemikalija (REACH) i osnivanju Europske agencije za kemikalije te o izmjeni Direktive 1999/45/EZ i stavljanju izvan snage Uredbe Vijeća (EEZ) br. 793/93 i Uredbe Komisije (EZ) br. 1488/94 kao i Direktive Vijeća 76/769/EEZ i direktiva Komisije 91/155/EEZ, 93/67/EEZ, 93/105/EZ i 2000/21/EZ (SL L 396, 30.12.2006., str. 1.).

2. Izvještava se o trenutačnom statusu najveće dopuštene količine rezidua za sastavnice veterinarsko-medicinskog proizvoda u relevantnoj ciljnoj vrsti.

3. Razine prisutnih rezidua utvrđuju se za dovoljan broj intervala nakon što su ispitivane životinje primile konačnu dozu veterinarsko-medicinskog proizvoda. Ispitivanja na sisavcima i pticama provode se u skladu sa smjernicama VICH-a GL48 i ostalim relevantnim smjernicama. Ispitivanja meda na rezidue provode se u skladu sa smjernicama VICH-a GL56, a studije o depleciji rezidua u akvatičnim vrstama u skladu sa smjernicama VICH-a GL57.

4. Razlog za predloženo razdoblje karencije obrazlaže se na temelju evaluacije.

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

Studija (studije) o depleciji rezidua, analitičke metode korištene u ispitivanjima o depleciji rezidua i postupak njihove validacije moraju biti u skladu sa smjernicama VICH-a GL49.

Analitička metoda mora uzimati u obzir znanstvena i tehnička saznanja dostupna u vrijeme podnošenja zahtjeva.

II.4. ***Dio 4.: Dokumentacija o djelotvornosti (pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja)***

II.4.A. **Pretklinička ispitivanja**

Cilj je pretkliničkih ispitivanja istražiti neškodljivost i djelotvornost proizvoda za ciljnu životinju te su ona nužna kako bi se ustanovili farmakološko djelovanje, farmakokinetička svojstva, doza i učestalost doziranja, rezistencija (ako je primjenjivo) i tolerancija ciljne životinje na proizvod.

II.4.A.1. **Farmakologija**

II.4.A.1.1. **Farmakodinamika**

1. Potrebno je opisati farmakodinamičke učinke djelatnih tvari sadržanih u veterinarsko-medicinskom proizvodu.

2. Potrebno je primjereno opisati način djelovanja i farmakološke učinke na kojima se u praksi temelji ustaljena preporučena primjena, uključujući sekundarne učinke (ako postoje). Općenito je potrebno proučiti učinke na glavne tjelesne funkcije. Rezultati se izražavaju kvantitativno (primjerice, uporabom krivulja učinka ovisno o dozi i/ili krivulja učinka tijekom vremena) te, kad god je to moguće, u usporedbi s tvari čije je djelovanje dobro poznato (ako se tvrdi da je tvar djelotvornija od tvari čije je djelovanje dobro poznato, razlika se mora dokazati i biti statistički značajna).

3. Istražuje se svaki učinak drugih svojstava proizvoda (npr. put primjene ili formulacija) na farmakološko djelovanje djelatne tvari.

4. Eksperimentalne tehnike, osim ako je riječ o standardnim postupcima, moraju biti opisane dovoljno detaljno da bi se mogle ponoviti i da bi se mogla dokazati njihova valjanost. Rezultati pokusa navode se jasno i predstavljaju se rezultati svih statističkih usporedbi.

5. Mora se istražiti i svaka kvantitativna promjena učinaka koja je rezultat ponovljene primjene tvari, osim ako su navedeni dobri protuargumenti.

II.4.A.1.2. **Farmakokinetika**

1. U kontekstu procjene neškodljivosti i djelotvornosti veterinarsko-medicinskog proizvoda za ciljnu životinjsku vrstu nužno je navesti osnovne farmakokinetičke podatke o djelatnoj tvari, posebno ako je riječ o novoj tvari ili formulaciji.

2. Ciljevi farmakokinetičkih ispitivanja kod ciljnih životinjskih vrsta mogu se podijeliti u četiri glavna područja:

(a) opis osnovnih farmakokinetičkih svojstava (odnosno apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja) djelatne tvari u formulaciji;

(b) uporaba tih osnovnih farmakokinetičkih svojstava za istraživanje odnosa između režima doziranja, koncentracije u plazmi i tkivu tijekom vremena te farmakoloških, terapeutskih i toksičnih učinaka;

(c) ako je primjenjivo, usporedba farmakokinetičkih parametara između različitih ciljnih vrsta i istraživanje mogućih razlika između vrsta koje utječu na neškodljivost za ciljnu životinjsku vrstu i djelotvornost veterinarsko-medicinskog proizvoda;

(d) ako je primjenjivo, usporedba bioraspoloživosti kako bi se potaknuo prijenos informacija o neškodljivosti i djelotvornosti među različitim proizvodima, farmaceutskim oblicima, jačinama ili putevima primjene ili usporedba učinka promjena u proizvodnji ili sastavu.

3. Farmakokinetička ispitivanja u ciljnim životinjskim vrstama u pravilu su potrebna kao dopuna farmakodinamičkim ispitivanjima radi lakšeg uspostavljanja sigurnih i učinkovitih režima doziranja (put i mjesto primjene, doza, učestalost doziranja, broj davanja proizvoda itd.). Dodatna farmakokinetička ispitivanja mogu biti potrebna radi uspostavljanja režima doziranja ovisno o određenim razlikama među populacijama.

4. Ako su u skladu s dijelom 3. dokumentacije podnesena farmakokinetička ispitivanja, mogu se navesti upućivanja na njih. Za fiksne kombinacije vidjeti odjeljak IV.

II.4.A.2. **Razvoj rezistencije i povezani rizici kod životinja**

1. Za relevantne veterinarsko-medicinske proizvode (na primjer, antimikrobna sredstva, antiparazitici) navode se informacije o trenutačnoj rezistenciji (ako je primjenjivo) i o potencijalnoj pojavi klinički značajne rezistencije za navedene indikacije kod ciljne životinjske vrste. Ako je moguće, predstavljaju se informacije o mehanizmima rezistencije, molekularnoj genetskoj osnovi rezistencije i stopi prijenosa rezistentnih mutacija. Ako je relevantno, predstavljaju se informacije o korezistenciji i unakrsnoj rezistenciji. Podnositelj zahtjeva predlaže mjere za ograničavanje razvoja klinički značajne rezistencije kod organizama uslijed predviđene uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda.

2. Rezistencija relevantna za rizik kod ljudi rješava se u skladu s dijelom II.3.A.4. točkom 3. Prema potrebi navodi se upućivanje na podatke iz dijela II.3.A.4. točke 3.

II.4.A.3. **Utvrđivanje i potvrda doze**

Potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke za opravdanje predložene doze, učestalosti doziranja, trajanja liječenja i učestalosti ponovnog liječenja.

Za ispitivanja provedena u terenskim uvjetima relevantne informacije dostavljaju se kako je navedeno u dijelu II.4.B., osim u opravdanim slučajevima.

II.4.A.4. **Tolerancija kod ciljnih životinjskih vrsta**

Kod ciljnih životinjskih vrsta mora se istražiti lokalna i sistemska tolerancija veterinarsko-medicinskog proizvoda. Svrha je ispitivanja neškodljivosti za ciljne životinje opisati znakove netolerancije i postaviti odgovarajuću granicu neškodljivosti korištenjem preporučenih puteva primjene. To se može postići povećanjem doze i/ili trajanja liječenja. Izvješća o ispitivanjima moraju sadržavati pojedinosti o svim očekivanim farmakološkim učincima i svim nuspojavama. Ispitivanja neškodljivosti za ciljne životinjske vrste provode se u skladu s međunarodnim smjernicama Međunarodne suradnje za usklađivanje tehničkih zahtjeva za registraciju veterinarsko-medicinskih proizvoda (VICH) i relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija. I druga pretklinička ispitivanja, uključujući ispitivanja iz dijela 3. i klinička ispitivanja, uz relevantne informacije iz objavljene literature, mogu biti izvor informacija o neškodljivosti za ciljne vrste. U to su uključena ispitivanja razvojne toksičnosti koja se provode na ciljnim životinjskim vrstama, a sažetak se dostavlja u dijelu 3. dokumentacije.

II.4.B. **Klinička ispitivanja**

II.4.B.1. **Opća načela**

1. Klinička ispitivanja osmišljavaju se, provode i o njima se izvještava uzimajući pritom u obzir međunarodne smjernice za dobru kliničku praksu VICH-a i relevantne smjernice koje objavljuje Agencija. Podaci dobiveni kliničkim ispitivanjima koja su provedena izvan Unije mogu se uzeti u obzir pri procjeni zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet samo ako su podaci dovoljno reprezentativni za stanje u Uniji.

2. Podaci dobiveni tijekom pokusa kao što su pokusna ispitivanja/pilot-ispitivanja ili rezultati neeksperimentalnih pristupa moraju se potvrditi u kliničkim ispitivanjima, osim ako je drukčije opravdano.

3. Svrha je kliničkih ispitivanja u terenskim uvjetima ispitati neškodljivost i djelotvornost veterinarsko-medicinskog proizvoda za ciljne životinje u uobičajenim uvjetima uzgoja životinja i/ili kao dio dobre veterinarske prakse. Njima se dokazuje učinak veterinarsko-medicinskog proizvoda nakon primjene kod namjeravane ciljne vrste uz predloženi režim doziranja i predložene puteve primjene. Pokus bi trebao biti osmišljen kako bi se dokazale indikacije i uzimajući u obzir sve kontraindikacije ovisno o vrsti, dobi, pasmini i spolu, upute za uporabu veterinarsko-medicinskog proizvoda te eventualne nuspojave koje može izazvati.

4. Sva veterinarska klinička ispitivanja provode se u skladu s detaljnim protokolom ispitivanja.

5. Za formulacije namijenjene za uporabu u veterinarskim kliničkim ispitivanjima u Uniji potrebno je na oznaci navesti riječi „samo za uporabu u veterinarskim kliničkim ispitivanjima” u istaknutom i neizbrisivom obliku.

6. Osim ako je drukčije opravdano, klinička ispitivanja moraju se provoditi na kontrolnim životinjama (kontrolirana klinička ispitivanja). Rezultati o djelotvornosti novog proizvoda uspoređuju se s onima za ciljnu životinjsku vrstu koja je primala veterinarsko-medicinski proizvod odobren u Uniji koji ima dokazano prihvatljivu razinu djelotvornosti i koji je odobren za predložene indikacije i za uporabu na istoj ciljnoj životinjskoj vrsti, ili s placebom ili sa životinjama koje nisu primale nikakvo liječenje. Potrebno je izvijestiti o svim dobivenim rezultatima, bilo pozitivnima bilo negativnima.

7. U osmišljavanju protokola, analizi i ocjeni kliničkih ispitivanja upotrebljavaju se utvrđena statistička načela u skladu s relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija, a svaki drukčiji pristup mora se opravdati.

II.4.B.2. **Dokumentacija**

II.4.B2.1. **Rezultati pretkliničkih ispitivanja**

Kad god je to moguće, navode se podaci o rezultatima:

1. ispitivanja koja pokazuju farmakološko djelovanje, uključujući ispitivanja kojima se dokazuju farmakodinamički mehanizmi na kojima se temelji terapijski učinak i ispitivanja koja pokazuju glavni farmakokinetički profil;

2. ispitivanja i istraživanja rezistencije, ako je primjenjivo;

3. ispitivanja koja pokazuju neškodljivost za ciljnu životinju;

4. ispitivanja kojima se utvrđuje i potvrđuje doza (uključujući učestalost doziranja, trajanje liječenja i učestalost ponovnog liječenja).

Ako se tijekom ispitivanja pojave neočekivani rezultati, potrebno ih je detaljno opisati. Neuključivanje bilo kojih od tih podataka mora se opravdati. U svim izvješćima o pretkliničkim ispitivanjima navode se sljedeći podaci:

(a) sažetak;

(b) protokol ispitivanja;

(c) detaljan opis ciljeva, osmišljavanja i provedbe koji uključuje korištene metode, aparate i materijale, podatke o vrsti, dobi, težini, spolu, broju, pasmini ili soju životinja, identifikaciju životinja, doze, puteve primjene i raspored davanja proizvoda;

(d) statistička analiza rezultata, ako je primjenjivo;

(e) objektivan opis dobivenih rezultata sa zaključcima o djelotvornosti i neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda za ciljnu životinju.

II.4.AB2.2. **Rezultati kliničkih ispitivanja**

Svaki od istraživača podnosi sve podatke na zasebnim evidencijskim listićima u slučaju pojedinačnog liječenja odnosno na zajedničkim evidencijskim listićima u slučaju skupnog liječenja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora poduzeti sve potrebne mjere kako bi osigurao da se izvorni dokumenti, na kojima se temelje dostavljeni podaci, čuvaju najmanje pet godina nakon isteka odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet.

Potrebno je pripremiti sažeti prikaz svih ispitivanja i njihovih rezultata te u njega unijeti klinička opažanja iz svakog pojedinog kliničkog ispitivanja te posebno navesti sljedeće:

(a) broj kontrolnih i ispitivanih životinja liječenih bilo pojedinačno bilo skupno, s raščlambom prema vrsti, pasmini ili soju, dobi i spolu;

(b) broj životinja koje su prijevremeno isključene iz ispitivanja te razloge za njihovo isključivanje;

(c) u slučaju kontrolnih životinja, potrebno je navesti:

i. da nisu bile liječene;

ii. da su primale placebo; ili

iii. da su primale neki drugi veterinarsko-medicinski proizvod koji je odobren u Uniji i koji je pokazao prihvatljivu razinu djelotvornosti te koji je odobren za predloženu indikaciju za uporabu na istoj ciljnoj životinjskoj vrsti; ili

iv. da su primale istu djelatnu tvar koja se ispituje u različitoj formulaciji ili drugim putem primjene;

(d) učestalost uočenih nuspojava;

(e) opažanja u pogledu produktivnosti životinja, ako je primjenjivo;

(f) pojedinosti o ispitivanim životinjama koje bi mogle biti izložene većoj opasnosti zbog svoje dobi, načina uzgoja ili hranidbe, ili svrhe kojoj su namijenjene, ili o životinjama čije fiziološko ili patološko stanje zahtijeva posebnu pozornost;

(g) statističku procjenu rezultata.

Glavni istraživač mora izvući opće zaključke o djelotvornosti i neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda za ciljnu životinju u predloženim uvjetima uporabe, a posebice sve informacije o indikacijama i kontraindikacijama, doziranju i prosječnom trajanju liječenja i, prema potrebi, o svim uočenim međudjelovanjima s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima ili dodacima hrani za životinje te o svim posebnim mjerama opreza koje se moraju poduzeti tijekom liječenja i kod kliničkih znakova predoziranja, ako se uoče.

ODJELJAK III.

ZAHTJEVI ZA BIOLOŠKE VETERINARSKO-MEDICINSKE PROIZVODE

Ne dovodeći u pitanje posebne zahtjeve utvrđene zakonodavstvom Unije za kontrolu i iskorjenjivanje specifičnih zaraznih bolesti životinja, sljedeći se zahtjevi odnose na biološke veterinarsko-medicinske proizvode, osim ako su ti proizvodi namijenjeni uporabi kod nekih vrsta ili s posebnim indikacijama, kako je definirano u odjeljcima IV. i V. i relevantnim smjernicama.

ODJELJAK III.a

ZAHTJEVI ZA BIOLOŠKE VETERINARSKO-MEDICINSKE PROIZVODE OSIM IMUNOLOŠKIH VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

Sljedeći zahtjevi primjenjuju se na biološke veterinarsko-medicinske proizvode kako su definirani u članku 4. stavku 6., osim proizvoda koji su definirani u članku 4. stavku 5. ili ako je drukčije određeno u odjeljku IV.

Dopuštena je fleksibilnost u vezi s usklađenosti sa zahtjevima u ovom odjeljku, ali sva odstupanja od zahtjeva u ovom Prilogu moraju biti znanstveno opravdana i temeljiti se na posebnim svojstvima biološkog proizvoda. Za određene tvari uz zahtjeve navedene u ovom odjeljku mogu biti potrebni podaci o neškodljivosti, ovisno o prirodi proizvoda.

III.a.1. ***Dio 1.: Sažetak dokumentacije***

Vidjeti odjeljak I.

III.a.2. ***Dio 2.: Dokumentacija o kakvoći (fizikalno-kemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)***

III.a.2.A. **Opis proizvoda**

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

1. Potrebno je navesti kvalitativni i kvantitativni sastav biološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda. Ovaj odjeljak uključuje informacije o:

   (a) jednoj ili više djelatnih tvari;

   (b) jednom ili više sastojaka pomoćnih tvari, neovisno o njihovoj vrsti ili upotrijebljenoj količini, uključujući adjuvanse, konzervanse, stabilizatore, zgušnjivače, emulgatore, bojila, pojačivače okusa i arome, markere itd.;

   (c) sastavu, odnosno popis svih sastojaka farmaceutskog oblika i njihove količine u jedinici (uključujući suvišak, ako postoji), funkcija sastojaka i upućivanje na njihove standarde kvalitete (na primjer, priručna monografija ili specifikacije proizvođača);

   (d) pratećim otapalima za rekonstituciju;

   (e) vrsti spremnika i njegova zatvaranja, koji se upotrebljava za farmaceutski oblik i za sva prateća otapala i pribor za rekonstituciju, ako je primjenjivo. Ako se taj pribor ne isporučuje zajedno s biološkim veterinarsko-medicinskim proizvodom, potrebno je navesti relevantne informacije o tom priboru.

2. Kako bi se za sve djelatne i pomoćne tvari veterinarsko-medicinskih proizvoda dao kvantitativni sastav, potrebno je, ovisno o farmaceutskom obliku, navesti masu ili broj jedinica biološke aktivnosti, ili po jedinici doze ili po jedinici mase ili volumena, i to od svake djelatne i pomoćne tvari.

3. Kada je to moguće, navodi se biološka aktivnost po jedinici mase ili volumena. Ako je definirana međunarodna jedinica biološke aktivnosti, potrebno ju je koristiti, osim ako je drukčije opravdano. Ako međunarodna jedinica nije definirana, jedinice biološke aktivnosti izražavaju se na takav način da osiguraju nedvosmislenu informaciju o aktivnosti tvari koristeći, ako je to primjenjivo, jedinice Europske farmakopeje.

4. „Uobičajena terminologija" koja se treba koristiti u opisivanju sastojaka bioloških veterinarsko-medicinskih proizvoda, ne dovodeći u pitanje primjenu ostalih odredbi članka 8., znači:

   (a) u pogledu tvari koje se nalaze u Europskoj farmakopeji, ili ako to nije slučaj, u farmakopeji jedne od država članica, glavni naziv iz te monografije, koji će biti obvezan za sve takve tvari, s upućivanjem na dotičnu farmakopeju;

(b) u pogledu ostalih tvari, međunarodni nezaštićeni naziv (INN) koji preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija, uz koji se može navesti drugi nezaštićeni naziv ili, ako to nije moguće, točna znanstvena oznaka; tvari koje nemaju međunarodni nezaštićeni naziv ni točnu znanstvenu oznaku opisuju se navodeći kako su i od čega pripravljene te se prema potrebi prilažu sve druge relevantne pojedinosti;

(c) u pogledu bojila, oznaka s koda „E", koji im je dodijeljen na temelju Direktive 2009/35/EZ.

III.a.2.A.2. **Razvoj proizvoda**

Potrebno je pružiti obrazloženje koje uključuje, ali nije ograničeno na sljedeće:

(a) izbor sastava i izbor sastojaka, posebno u vezi s njihovim namjeravanim funkcijama i koncentracijama;

(b) uključivanje konzervansa u sastav mora biti opravdano;

(c) unutarnje pakiranje i prikladnost spremnika i njegova sustava zatvaranja koji se upotrebljava za pohranu i uporabu gotovog proizvoda. Podnosi se ispitivanje međudjelovanja između gotovog proizvoda i primarne ambalaže kad god se rizik takvog međudjelovanja smatra mogućim, posebno kad je riječ o injekcijskim pripravcima;

(d) mikrobiološka svojstva (mikrobiološka čistoća i antimikrobna aktivnost) i upute za uporabu;

(e) moguće daljnje pakiranje, vanjsko pakiranje, prema potrebi;

(f) predložene veličine pakiranja u pogledu predloženog puta primjene, doziranja i ciljne vrste;

(g) dotrajalost u formulaciji kako bi se zajamčilo minimalno djelovanje na kraju roka valjanosti s obrazloženjem;

(h) odabir proizvodnog procesa djelatne tvari i gotovog proizvoda;

(i) razmatraju se razlike među proizvodnim procesima koji se upotrebljavaju za proizvodnju serija koje su primijenjene u kliničkim ispitivanjima i procesa koji je opisan u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet;

(j) ako se dozator isporučuje s gotovim proizvodom, mora se dokazati točnost mjerenja doza;

(k) ako se preporučuje uporaba pratećeg ispitivanja s gotovim proizvodom (npr. dijagnostički test), navode se relevantne informacije o ispitivanju.

(l) Uz to objašnjenje prilažu se znanstveni podaci o razvoju proizvoda.

III.a.2.A.3. **Karakterizacija**

III.a.2.A.3.1. **Potvrda strukture i druge osobine**

1. Karakterizacija biotehnološke ili biološke tvari (koja uključuje određivanje fizikalno-kemijskih svojstava, biološke aktivnosti, imunokemijskih svojstava, čistoće i nečistoća) odgovarajućim tehnikama potrebna je kako bi se omogućilo utvrđivanje prikladne specifikacije. Nije prihvatljivo samo upućivanje na podatke iz literature, osim ako je opravdano prethodnim saznanjima o sličnim molekulama za promjene kod kojih nema pitanja neškodljivosti. Prikladna karakterizacija provodi se u fazi razvoja i, ako je potrebno, nakon značajnih promjena procesa.

2. Navode se sve dostupne relevantne informacije o primarnoj strukturi, sekundarnoj strukturi i strukturi višeg reda, uključujući posttranslacijske (na primjer, glikoforme) i druge promjene djelatne tvari.

3. Navode se pojedinosti o biološkoj aktivnosti (odnosno posebna sposobnost ili kapacitet proizvoda za postizanje definiranog biološkog učinka). Biološka aktivnost obično se određuje ili procjenjuje prikladnom, pouzdanom i kvalificiranom metodom. Ako nema takve analize, to je potrebno opravdati. Prepoznato je da će se opseg podataka za karakterizaciju povećati tijekom razvoja.

4. Potrebno je navesti razlog za odabir metoda karakterizacije i obrazložiti njihovu prikladnost.

III.a.2.A.3.2. **Nečistoće**

1. Potrebno je razmotriti nečistoće povezane s procesom (na primjer, bjelančevine stanice domaćina, DNK stanice domaćina, ostaci medija, izlučive tvari) i nečistoće povezane s proizvodom (na primjer, prekursori, rascijepljeni oblici, degradacijski produkti, agregati). Navode se kvantitativne informacije o nečistoćama, uključujući maksimalnu količinu za najveću dozu. Za određene nečistoće povezane s procesom (na primjer, sredstva protiv pjenjenja) može biti opravdana procjena izlučivanja.

2. Ako se za određene nečistoće navode samo kvalitativni podaci, to se mora obrazložiti.

III.a.2.B. **Opis metode proizvodnje**

1. Opis metode proizvodnje koji se u skladu s člankom 8. prilaže zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mora biti sastavljen tako da pruža zadovoljavajući opis naravi korištenih postupaka.

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

3. Opis procesa proizvodnje uključuje barem:

(a) razne faze proizvodnje, uključujući proizvodnju djelatne tvari i opis koraka purifikacije;

(b) dostavlja se dijagram toka procesa svih naknadnih koraka, tako da se može procijeniti mogućnost ponavljanja proizvodnog postupka te rizici od štetnih učinaka na gotove proizvode, poput mikrobiološke kontaminacije;

(c) u slučaju neprekinute proizvodnje, sve pojedinosti o poduzetim mjerama predostrožnosti radi osiguravanja homogenosti i konzistencije svake serije gotovog proizvoda. Navode se informacije o tome kako se definira serija i o predloženim komercijalnim veličinama serije;

(d) popis svih tvari i odgovarajućih faza u kojima se koriste, uključujući one koje se tijekom proizvodnje ne mogu povratiti;

(e) pojedinosti o mješavinama, s kvantitativnim podacima o svim korištenim tvarima, uključujući primjer reprezentativne proizvodne serije;

(f) popis kontrola tijekom proizvodnje, uključujući fazu proizvodnje u kojoj se provode i načela za prihvaćanje;

(g) za sterilne proizvode, ako se koriste uvjeti sterilizacije koji nisu u farmakopeji, pojedinosti o sterilizacijskim procesima i/ili aseptičnim postupcima koji se u tu svrhu koriste.

4. Navode se opis, dokumentacija i rezultati validacije i/ili evaluacijskih studija za važne korake ili važne analize koje se upotrebljavaju u proizvodnom procesu (na primjer, validacija sterilizacijskog procesa ili aseptične obrade ili popunjavanja) te se validacija cjelokupnog proizvodnog procesa dokazuje navođenjem rezultata za tri uzastopne serije koje su proizvedene opisanom metodom.

III.a.2.C. **Proizvodnja i kontrola ishodišnih materijala**

1. Za potrebe ove točke „ishodišni materijali” znače sve sastavnice korištene u proizvodnji biološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda, uključujući djelatne tvari. Mediji za uzgoj korišteni za proizvodnju djelatnih tvari smatraju se jednim ishodišnim materijalom.

2. Potrebno je dostaviti kvalitativni i kvantitativni sastav ako nadležna tijela smatraju da je ta informacija relevantna za kakvoću gotovog proizvoda i eventualne rizike koje bi on mogao predstavljati.

3. Ako se za pripremu tih medija za uzgoj upotrebljavaju materijali životinjskog podrijetla, potrebno je navesti životinjsku vrstu i tkivo koje je upotrijebljeno te je potrebno dokazati usklađenost s relevantnim monografijama, uključujući opće monografije i opća poglavlja Europske farmakopeje.

4. Podnositelj zahtjeva dostavlja dokumentaciju kojom dokazuje da ishodišni materijali, uključujući cijepne sojeve, stanične sojeve, serije seruma i ostale materijale životinjskog podrijetla koji mogu prenositi TSE, i proizvodnja veterinarsko-medicinskog proizvoda ispunjavaju zahtjeve iz Uputa za smjernice o umanjenju rizika prijenosa uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova i veterinarsko-medicinskih proizvoda, kao i zahtjeve iz odgovarajuće monografije Europske farmakopeje.

5. Da bi se dokazala sukladnost, mogu se koristiti potvrde o prikladnosti koje izdaje Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb, uz upućivanje na odgovarajuću monografiju Europske farmakopeje.

6. Dokumentacija obuhvaća specifikacije, informacije o ispitivanjima koja treba provesti radi kontrole kakvoće svih serija ishodišnih materijala i rezultate za jednu seriju za sve korištene sastavnice te se dostavlja u skladu sa sljedećim odredbama.

7. Kako bi se dokazala sukladnost s utvrđenim specifikacijama, prilažu se potvrde o analizi za ishodišne materijale.

8. Bojila u svim slučajevima moraju udovoljavati zahtjevima Direktive 2009/35/EZ.

9. Uporaba antibiotika tijekom proizvodnje i konzervansa mora biti u skladu s Europskom farmakopejom.

10. Za nove pomoćne tvari, tj. pomoćne tvari koje se prvi put u Uniji koriste u veterinarsko-medicinskom proizvodu ili novim putem primjene, potrebno je osigurati pojedinosti o proizvodnji, karakterizaciju i kontrole, s upućivanjima na njihove sigurnosne podatke, i kliničke i nekliničke. Za bojila se izjave o sukladnosti iz dijela II.2.C2 točaka 3. i 4. smatraju dostatnima.

III.a.2.C.1. **Ishodišni materijali navedeni u farmakopejama**

1. Monografije Europske farmakopeje primjenjuju se na sve ishodišne materijale koji se u njima pojavljuju, osim ako se navede odgovarajuće obrazloženje.

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

3. Umjesto opisa analitičkih metoda može se navesti detaljno upućivanje na dotičnu farmakopeju.

4. U zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet navode se rutinska ispitivanja koja se provode na svakoj seriji ishodišnih materijala. Ako se koriste ispitivanja koja nisu navedena u farmakopeji, potrebno je dostaviti dokaz da ishodišni materijali ispunjavaju zahtjeve te farmakopeje u pogledu kakvoće.

5. Kada bi specifikacija ili druge odredbe iz monografije Europske farmakopeje ili iz farmakopeje jedne od država članica mogle biti nedostatne da se osigura kakvoća tvari, nadležna tijela mogu od podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet zatražiti primjerenije specifikacije. Navodna nedostatnost prijavljuje se tijelima koja su odgovorna za dotičnu farmakopeju.

III.a.2.C.2. **Ishodišni materijali koji nisu navedeni u farmakopeji**

III.a.2.C.2.1. **Ishodišni materijali biološkog podrijetla**

1. Ako se za proizvodnju veterinarsko-medicinskih proizvoda koriste ishodišni materijali poput mikroorganizama, tkiva biljnog ili životinjskog podrijetla, stanica ili tekućina (uključujući krv) ljudskog ili životinjskog podrijetla ili biotehnološke stanice, potrebno je opisati i dokumentirati podrijetlo, uključujući zemljopisnu regiju, i povijest ishodišnih materijala. Navode se podrijetlo, opće zdravstveno i imunološko stanje životinja koje se upotrebljavaju za proizvodnju i upotrebljavaju se definirani skupovi izvorišnih materijala.

2. Potrebno je dokazati neprisutnost stranih agensa (bakterije, mikoplazme, gljivice i virusi) u skladu s Europskom farmakopejom za cijepne sojeve, uključujući stanične sojeve i skupne uzorke seruma te, ako je moguće, ishodišne materijale iz kojih potječu.

3. Potrebno je dostaviti informacije o svim tvarima biološkog podrijetla koje se koriste u svim fazama proizvodnog postupka. Te informacije uključuju proizvodnu strategiju, postupke pročišćavanja i inaktivacije s njihovom validacijom i sve kontrolne postupke u procesu koji su osmišljeni za osiguravanje kakvoće, neškodljivosti i ujednačenosti među serijama gotovog proizvoda, kao i pojedinosti o svim ispitivanjima koja su u svrhu utvrđivanja kontaminacije provedena na svakoj seriji tvari. Navode se sve posebne mjere opreza koje mogu biti potrebne tijekom pohrane ishodišnog materijala te, prema potrebi, njegov rok trajanja.

4. Ako se koristi ishodišni materijal životinjskog ili ljudskog podrijetla, opisuju se mjere koje se upotrebljavaju za očuvanje nezaraženosti stranim agensima. Ako se utvrdi ili posumnja na prisutnost nepoželjnih agensa, taj se materijal odbacuje ili obrađuje validiranim tretmanom kako bi se smanjio rizik od prisutnosti. Ako se utvrdi ili posumnja na prisutnost nakon tretmana, taj se materijal koristi samo ako se daljnjom preradom proizvoda osigurava njihova eliminacija i/ili inaktivacija; potrebno je dokazati eliminaciju i/ili inaktivaciju takvih stranih tvari.

5. Ako se koriste stanični sojevi, potrebno je pokazati da su svojstva stanice ostala nepromijenjena sve do najviše razine pasaže koja se koristi za proizvodnju.

6. U slučaju genetski izmijenjenih ishodišnih materijala ta informacija mora sadržavati i podatke kao što su opis ishodišnih stanica ili sojeva, konstrukcija ekspresijskog vektora (naziv, podrijetlo, funkcija replikona, stimulator promotora i drugi regulacijski elementi), kontrola sekvence učinkovito umetnute DNK ili RNK, oligonukleotidna 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.

7. U slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju ili koji se sastoje od genetski modificiranih organizama (GMO), uz dio zahtjeva o kakvoći potrebno je priložiti dokumente koji su obvezni u skladu s Direktivom 2001/18/EZ.

8. Kada je to potrebno, moraju se dostaviti uzorci biološkog ishodišnog materijala ili reagensa korištenih u postupcima ispitivanja kako bi nadležno tijelo moglo organizirati provođenje kontrolnih ispitivanja.

III.a.2.C.2.2. **Ishodišni materijali koji nisu biološkog podrijetla**

1. Opis se dostavlja u obliku monografije koja sadržava sljedeće elemente:

   (a) uz naziv ishodišnog materijala koji ispunjava zahtjeve iz dijela III.a.2.A.1. točke 4. navode se svi trgovački ili znanstveni sinonimi;

   (b) opis ishodišnog materijala napisan u skladu s načinom opisa tvari u Europskoj farmakopeji;

   (c) funkcija ishodišnog materijala;

   (d) načini identifikacije;

   (e) navode se sve posebne mjere opreza koje mogu biti potrebne tijekom pohrane ishodišnog materijala te, prema potrebi, njegov rok trajanja.

III.a.2.D. **Kontrolna ispitivanja tijekom proizvodnog procesa**

1. Dokumentacija sadržava podatke o kontrolnim ispitivanjima tijekom proizvodnje, koja se provode u međufazama proizvodnje radi provjere dosljednosti proizvodnog procesa i konačnog proizvoda. Određuje se specifikacija za svako kontrolno ispitivanje te se opisuju analitičke metode. Potrebno je dostaviti validaciju kontrolnih ispitivanja, osim ako je drukčije opravdano.

2. U specifikaciji serije/serija djelatne tvari definiraju se načela za prihvaćanje zajedno s ispitivanjima koja se upotrebljavaju za postizanje dostatne kontrole kakvoće djelatne tvari. Potrebno je uključiti ispitivanje biološke aktivnosti, osim ako je drukčije opravdano. Određuju se gornje granične vrijednosti za nečistoće, uzimajući u obzir pitanja u pogledu neškodljivosti. Navodi se mikrobiološka kvaliteta djelatne tvari. Potrebno je dokazati neprisutnost stranih agensa (bakterije, mikoplazme, gljivice i virusi) u skladu s Europskom farmakopejom.

3. U skladu s Direktivom 2010/63/EU i Europskom konvencijom o zaštiti kralježnjaka koji se koriste u pokusne i druge znanstvene svrhe, ispitivanja se provode postupcima za koje je potreban najmanji broj životinja i koji uzrokuju najmanje boli, patnje, stresa ili trajnih oštećenja. Ako je moguće, zamjensko ispitivanje *in vitro* upotrebljava se kada se njime mogu zamijeniti životinje ili upotrijebiti manji broj životinja ili umanjiti patnja.

III.a.2.E. **Kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda**

III.a.2.E.1. **Specifikacija gotovog proizvoda**

Kod svih ispitivanja načini analize gotovog proizvoda moraju biti opisani dovoljno detaljno da bi se omogućila ocjena kakvoće.

Ako se, u slučaju da postoje odgovarajuće monografije, primjenjuju postupci ispitivanja i granične vrijednosti koji su drukčiji od onih navedenih u monografijama Europske farmakopeje ili, ako tamo nisu navedeni, u nacionalnoj farmakopeji jedne od država članica, mora se dostaviti dokaz da bi gotovi proizvod, da se ispituje u skladu s tim monografijama, ispunjavao zahtjeve u pogledu kakvoće koje ta farmakopeja propisuje za taj farmaceutski oblik. U zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet navode se ispitivanja koja se provode na reprezentativnim uzorcima svake serije gotovog proizvoda. Ako je primjenjivo, navodi se učestalost ispitivanja koja se provode na konačnoj količini umjesto na njezinoj seriji ili serijama. Obrazlaže se učestalost ispitivanja koja se ne provode rutinski. Navode se i obrazlažu načela za prihvaćanje puštanja u promet. Navodi se validacija kontrolnih ispitivanja koja se provode na gotovom proizvodu.

Određuju se gornje granične vrijednosti za nečistoće, uzimajući u obzir pitanja u pogledu neškodljivosti.

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

1. Opća svojstva

Ispitivanja općih svojstava moraju se, kad god je to primjenjivo, odnositi na izgled gotovog proizvoda i na fizikalna ili kemijska ispitivanja, kao što su pH, osmolalnost itd. Za svako od tih svojstava podnositelj zahtjeva mora u svakom pojedinom slučaju navesti specifikacije i odgovarajuće granice pouzdanosti.

2. Identifikacija i ispitivanje potencije

Ako je potrebno, provodi se posebno ispitivanje identifikacije djelatne tvari. Prema potrebi, ispitivanje identifikacije može se kombinirati s ispitivanjem potencije.

Provodi se ispitivanje aktivnosti ili ispitivanje kvantifikacije djelatne tvari ili ispitivanje za kvantitativno mjerenje djelovanja (biološke aktivnosti/učinka) u vezi s relevantnim biološkim svojstvima kako bi se pokazalo da će svaka serija imati odgovarajuću potenciju za osiguranje njezine neškodljivosti i djelotvornosti.

Biološka analiza obvezna je kada fizikalno-kemijske metode ne pružaju primjerenu informaciju o kakvoći proizvoda. Takva analiza, kad god je to moguće, uključuje referentne materijale i statističke analize koji omogućuju izračun granica pouzdanosti. Ako se ta ispitivanja ne mogu provesti na gotovom proizvodu, mogu se provesti u prijelaznoj fazi, što je kasnije moguće u proizvodnom procesu.

Ako tijekom proizvodnje gotovog proizvoda dođe do njegova raspadanja (degradacije), navode se najviše prihvatljive razine pojedinačnih i ukupnih degradacijskih produkata neposredno nakon proizvodnje.

3. Identifikacija i analiza komponenti pomoćnih tvari

Ako je nužno, za pomoćne tvari potrebno je provesti barem ispitivanje identifikacije. Za konzervanse se obvezno mora provesti ispitivanje gornje i donje granice. Za sve druge komponente pomoćnih tvari koje bi mogle izazvati nuspojave obvezno se mora provesti ispitivanje gornje granice. Ako je primjenjivo, na gotovom se proizvodu provjerava količina i vrsta adjuvansa i njegovih sastojaka, osim ako je drukčije opravdano.

4. Ispitivanja sterilnosti i čistoće

Potrebno je dokazati neprisutnost stranih agensa (bakterije, mikoplazme, gljivice i bakterijski endotoksini, prema potrebi) u skladu s Europskom farmakopejom. Provode se primjerena ispitivanja za dokazivanje odsutnosti kontaminacije drugim tvarima, u skladu s prirodom biološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda, načinom i uvjetima proizvodnje. Ako se za svaku seriju rutinski provodi manje ispitivanja nego što se to traži relevantnom Europskom farmakopejom, provedena ispitivanja bit će od ključne važnosti za usklađenost s monografijom. Potrebno je dostaviti dokaz da bi biološki veterinarsko-medicinski proizvod ispunjavao zahtjeve da se u potpunosti ispituje u skladu s monografijom.

5. Rezidualna vlaga

U svakoj se seriji liofiliziranog proizvoda ili tableta ispituje rezidualna vlaga.

6. Obujam punjenja

Potrebno je provesti odgovarajuća ispitivanja za određivanje ispravnog obujma punjenja.

III.a.2.E.3. **Referentne norme ili materijali**

Potrebno je navesti informacije o proizvodnom procesu koji se upotrebljava za utvrđivanje referentnih materijala. Ako se za određeno ispitivanje tijekom razvoja proizvoda upotrebljavalo više referentnih normi, navodi se povijest kvalifikacija u kojoj je opisan odnos među različitim primijenjenim normama.

Ako se upotrebljavaju referentni pripravci i norme koje ne pripadaju Europskoj farmakopeji, moraju se detaljno identificirati i opisati.

III.a.2.F. **Ujednačenost među serijama**

III.a.2.F.1. **Djelatna tvar**

Kako bi se osigurala ujednačenost kakvoće djelatne tvari među serijama i dokazala usklađenost s podacima iz specifikacije, navode se podaci o reprezentativnim serijama.

III.a.2.F.2. **Gotovi proizvod**

Kako bi se osiguralo da je kakvoća proizvoda ujednačena među serijama i dokazala usklađenost sa specifikacijama, potrebno je sastaviti potpuni protokol triju uzastopnih serija reprezentativnih za rutinsku proizvodnju.

III.a.2.G. **Ispitivanja stabilnosti**

1. Ispitivanja stabilnosti obuhvaćaju stabilnost djelatne tvari i gotovog proizvoda, uključujući otapala, prema potrebi. Ako se djelatne tvari pohranjuju, predviđeni uvjeti i trajanje pohrane definiraju se na temelju podataka o stabilnosti; ti se podaci mogu dobiti ispitivanjem samih djelatnih tvari ili odgovarajućim ispitivanjem gotovog proizvoda.

2. Potrebno je predati opis provedenih ispitivanja kojima se potkrepljuju rok valjanosti, preporučeni uvjeti pohrane i specifikacije na kraju roka valjanosti koje predlaže podnositelj zahtjeva. Ta se ispitivanja uvijek izvode kao studije u stvarnom vremenu; provode se na barem tri reprezentativne serije proizvedene u skladu s opisanim postupkom proizvodnje i na proizvodima koji su pohranjeni u konačnom spremniku/konačnim spremnicima; ta ispitivanja uključuju ispitivanja biološke i fizikalno-kemijske stabilnosti gotovog proizvoda u pravilnim vremenskim razmacima do navedenog kraja roka valjanosti.

3. Zaključci sadržavaju rezultate analiza koji opravdavaju predloženi rok valjanosti u svim predloženim uvjetima pohrane. Rezultati dobiveni ispitivanjem stabilnosti uzimaju se u obzir pri definiranju odgovarajuće formulacije i specifikacija za puštanje u promet kako bi se osigurala sukladnost proizvoda s navedenim rokom valjanosti.

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

5. Ako je za gotov proizvod prije primjene potrebna rekonstitucija ili se daje u vodi za piće, potrebno je priložiti pojedinosti o predloženom roku valjanosti za proizvod koji je rekonstituiran u skladu s preporukama. Podnose se i podaci koji potkrepljuju predloženi rok valjanosti za rekonstituirani proizvod.

6. U slučaju spremnika s višestrukim dozama prema potrebi se dostavljaju podaci o stabilnosti kako bi se opravdao rok valjanosti proizvoda nakon otvaranja te se definiraju specifikacije za tijek uporabe.

7. Ako postoji mogućnost da uz gotovi proizvod nastanu degradacijski produkti, podnositelj zahtjeva podnosi izjavu o tim produktima i navodi upotrijebljeni identifikacijski postupak i postupke ispitivanja.

8. Podatke o stabilnosti dobivene iz kombiniranih proizvoda moguće je koristiti uz odgovarajuće obrazloženje za derivate proizvoda koji sadržavaju jednu ili više istih komponenti.

9. Potrebno je dokazati učinkovitost bilo kojeg sustava konzerviranja. Mogu biti dostatne informacije o učinkovitosti konzervansa u drugim sličnim biološkim veterinarsko-medicinskim proizvodima istog proizvođača.

III.a.2.H. **Ostale informacije**

U dokumentaciju mogu biti uključene informacije koje se odnose na kakvoću biološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda koje nisu obuhvaćene dijelovima od III.a.2. do III.a.2.G.

III.a.3. ***Dio 3.: Dokumentacija o neškodljivosti (ispitivanja neškodljivosti i ispitivanja na rezidue)***

1. Svako izvješće o ispitivanju uključuje:

(a) presliku plana ispitivanja (protokola);

(b) izjavu o primjeni dobre laboratorijske prakse, ako je primjenjivo;

(c) opis korištenih metoda, aparata i materijala;

(d) opis i obrazloženje sustava ispitivanja;

(e) opis dobivenih rezultata koji je dovoljno detaljan da je moguća kritička procjena rezultata neovisno o tumačenju autora;

(f) statističku analizu rezultata, ako je primjereno;

(g) analizu rezultata s napomenom o razinama doza sa zamijećenim učincima i bez zamijećenih učinaka te o eventualnim neuobičajenim rezultatima;

(h) naziv laboratorija;

(i) ime voditelja studije;

(j) potpis i datum;

(k) mjesto i vrijeme provođenja studije;

(l) legendu kratica i šifri, neovisno o tome jesu li međunarodno prihvaćene;

(m) opis matematičkih i statističkih postupaka.

2. Objavljene studije prihvaćaju se ako sadržavaju dovoljno podataka i pojedinosti za neovisnu procjenu. Eksperimentalne tehnike opisuju se toliko detaljno da se mogu reproducirati, a ispitivač mora utvrditi njihovu valjanost. Sažeci studija za koje nisu dostupna detaljna izvješća ne prihvaćaju se kao valjana dokumentacija. Kako bi se riješili određeni zahtjevi neškodljivosti, može se upućivati na europsko javno izvješće o procjeni NDK-a ako je tvar prethodno procijenjena radi određivanja NDK-a. Ako se upućuje na europsko javno izvješće o procjeni NDK-a, nije potrebno dostaviti studije koje su već procijenjene u okviru procjene NDK-a; dostavljaju se samo nove studije koje nisu bile dostupne pri procjeni NDK-a. Ako put izlaganja (na primjer, korisnika) nije jednak putu koji se upotrebljava u skladu s Uredbom (EU) 2018/78, možda će biti potrebne nove studije.

III.a.3.A. **Ispitivanja neškodljivosti**

1. Dokumentacija o neškodljivosti mora biti prikladna za procjenu:

(a) potencijalne toksičnosti veterinarsko-medicinskog proizvoda i bilo kojih opasnih ili nepoželjnih učinaka koji se mogu pojaviti pod predloženim uvjetima uporabe na ciljnoj vrsti;

(b) potencijalnih rizika koji mogu potjecati od izlaganja ljudi veterinarsko-medicinskom proizvodu, primjerice tijekom njegova davanja životinji;

(c) potencijalnih rizika za okoliš koji proizlaze iz uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda.

2. U nekim slučajevima može biti neophodno ispitati metabolite izvornog spoja ako oni predstavljaju problematične rezidue.

3. Pomoćna tvar koja se prvi put upotrebljava u veterinarsko-medicinskom proizvodu ili koja se upotrebljava novim načinom primjene tretira se kao djelatna tvar.

4. Razmatraju se svi odjeljci navedeni u dijelu III.a.3.A. Ovisno o prirodi proizvoda, određeni odjeljci možda neće biti relevantni i ispitivanja se mogu izostaviti, ako je to opravdano.

III.a.3.A.1. **Precizna identifikacija proizvoda i njegovih djelatnih tvari:**

(a) međunarodni nezaštićeni naziv (INN);

(b) naziv u skladu s Međunarodnom unijom za čistu i primijenjenu kemiju (IUPAC);

(c) registarski broj koji dodjeljuje Chemical Abstract Service (CAS);

(d) terapeutska, farmakološka i kemijska klasifikacija;

(e) sinonimi i kratice;

(f) strukturna formula;

(g) molekularna formula;

(h) molekularna težina;

(i) stupanj nečistoće;

(j) kvalitativni i kvantitativni sastav nečistoća;

(k) opis fizikalnih svojstava;

(l) topljivost u vodi i organskim otapalima izražena u g/l, s naznakom temperature;

(m) odbijanje svjetlosti, optička rotacija itd.;

(n) formulacija proizvoda.

III.a.3.A.2. **Farmakologija**

1. Farmakološka ispitivanja od ključne su važnosti za razjašnjavanje mehanizama na temelju kojih veterinarsko-medicinski proizvod postiže svoj ljekoviti učinak i stoga se uključuju farmakološka ispitivanja provedena na ciljnim životinjskim vrstama i, ako je primjenjivo, na neciljnim životinjskim vrstama. Ako je primjenjivo, navode se upućivanja na studije dostavljene u dijelu 4. dokumentacije.

2. Farmakološka ispitivanja mogu pomoći i u razumijevanju toksikoloških pojava. Ako veterinarsko-medicinski proizvod ima farmakološko djelovanje bez toksičnog odgovora ili pri dozama koje su manje od onih kod kojih se pojavljuje toksičnost, to se farmakološko djelovanje uzima u obzir tijekom ocjene neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda.

3. Prije sigurnosne dokumentacije trebaju biti dostavljeni detalji farmakoloških istraživanja koja su provedena na laboratorijskim životinjama, uz sve relevantne informacije koje su zapažene tijekom kliničkih ispitivanja u ciljnoj životinji.

III.a.3.A.2.1. **Farmakodinamika**

Potrebno je dostaviti informacije o mehanizmu djelovanja djelatnih tvari, zajedno s informacijama o primarnom i sekundarnom farmakodinamičkom učinku kako bi se bolje razumjeli štetni učinci u životinjskim ispitivanjima. Detaljno izvještavanje o farmakodinamičkim svojstvima povezanima s terapeutskim učinkom navodi se u dijelu 4.A dokumentacije.

III.a.3.A.2.2. **Farmakokinetika**

Prilažu se podaci o sudbini djelatne tvari i njezinih metabolita u laboratorijskim životinjama, a oni trebaju obuhvaćati apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanja (ADME). Podaci se odnose na otkrivene vrijednosti za dozu/učinak u farmakološkim i toksikološkim ispitivanjima, kako bi se odredila primjerena izloženost.

III.a.3.A.3. **Toksikologija**

1. Dokumentacija o toksikologiji slijedi smjernice koje je Agencija objavila o općem pristupu ispitivanju i smjernice za pojedinačna ispitivanja. Te smjernice uključuju toksikološke podatke koji su potrebni za utvrđivanje sigurnosti korisnika i procjenu štetnih učinaka na ciljne životinje i okoliš.

2. Ispitivanja toksičnosti obavljaju se na djelatnim tvarima, a ne na formuliranom proizvodu, osim ako je posebno uvjetovan drukčiji postupak.

3. Ispitivanja na životinjama provode se na laboratorijskim životinjama utvrđena soja za koji su (po mogućnosti) dostupni povijesni podaci.

III.a.3.A.3.1. **Toksičnost jednokratne doze**

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze mogu se koristiti za predviđanje:

(a) mogućih učinaka akutnog predoziranja u ciljnoj vrsti;

(b) mogućih učinaka slučajne primjene na ljudima;

(c) doza koje se mogu uspješno primjenjivati u ispitivanjima ponovljenih doza.

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze trebaju otkriti akutne toksične učinke tvari i razdoblje za njihovu pojavu i povlačenje.

Ispitivanja koja se trebaju provesti odabiru se u svrhu osiguravanja informacija o sigurnosti korisnika, na primjer, ako se predviđa značajno izlaganje udisanjem ili kožnim doticajem korisnika veterinarsko-medicinskog proizvoda, potrebno je proučiti te puteve izlaganja.

III.a.3.A.3.2. **Toksičnost ponovljenih doza**

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza imaju za cilj otkriti fiziološke i/ili patološke promjene do kojih dolazi nakon ponovljene primjene djelatne tvari ili kombinacije djelatnih tvari koje su predmet ispitivanja te utvrditi povezanost između tih promjena i doziranja.

Ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza u pravilu je dovoljno provesti na jednoj vrsti pokusne životinje. Umjesto tog ispitivanja može se provesti ispitivanje koje se provodi na ciljnoj životinji. Učestalost i put primjene te trajanje ispitivanja odabiru se uzimajući u obzir predložene uvjete za kliničku uporabu i/ili izlaganje korisnika. Podnositelj zahtjeva navodi svoje razloge za širinu i trajanje ispitivanja i odabrane doze.

III.a.3.A.3.3. **Tolerancija kod ciljnih vrsta**

Podnosi se sažetak bilo kakvih znakova netolerancije pripravka koji su zapaženi tijekom ispitivanja, obično s konačnom formulacijom, u ciljnoj životinjskoj vrsti u skladu sa zahtjevima dijela III.a.4.A.4. (neškodljivost za ciljne životinje). Potrebno je navesti ispitivanja, doze kod kojih se javila netolerancija te vrste i pasmine životinja na koje se to odnosi. Potrebno je dostaviti i detaljne podatke o neočekivanim fiziološkim promjenama. U dio 4. dokumentacije uključuju se potpuna izvješća o tim ispitivanjima.

III.a.3.A.3.4. **Reproduktivna toksičnost, uključujući razvojnu toksičnost**

1. Ispitivanje učinaka na reprodukciju

Za proizvode namijenjene uporabi na rasplodnim životinjama dostavljaju se ispitivanja neškodljivosti za razmnožavanje u skladu sa smjernicama VICH-a GL43. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na laboratorijskim životinjama ne očekuju se za procjenu učinaka na korisnika.

2. Ispitivanje razvojne toksičnosti

Pri procjeni učinaka kod ciljne životinjske vrste nisu potrebne studije razvojne toksičnosti za proizvode koji su namijenjeni samo uporabi na nerasplodnim životinjama. Za ostale proizvode potrebno je provesti ispitivanje razvojne toksičnosti na najmanje jednoj vrsti, koja može biti ciljna vrsta.

Za procjenu sigurnosti korisnika provodi se standardno ispitivanje razvojne toksičnosti u skladu sa standardnim ispitivanjima na temelju utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH-a GL32 i ispitivanja OECD-a) u svim situacijama u kojima se može očekivati znatna izloženost korisnika.

III.a.3.A.3.5. **Genotoksičnost**

Provode se ispitivanja genotoksičnog potencijala kako bi se otkrile promjene koje tvar može uzrokovati u genskom materijalu stanica, osim ako je drukčije opravdano. Ispituju se genotoksična svojstva svake tvari koja se prvi put koristi u veterinarsko-medicinskom proizvodu.

Na djelatnim tvarima obično se provodi standardni niz ispitivanja genotoksičnosti u skladu sa standardnim ispitivanjima na temelju utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH-a GL23 i ispitivanja OECD-a).

III.a.3.A.3.6. **Karcinogenost**

Odluka o tome je li obvezno ispitivanje karcinogenosti ovisi o rezultatima ispitivanja genotoksičnosti, odnosa strukture-aktivnosti i rezultata ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza koji bi mogli pokazati potencijal za hiperplastične/neoplastične promjene.

Potrebno je razmotriti sve poznate mehanizme toksičnosti kod pojedinih vrsta i sve razlike u metabolizmu između vrsta korištenih u ispitivanju, ciljnih životinjskih vrsta i čovjeka.

Ispitivanje karcinogenosti provodi se u skladu sa standardnim ispitivanjima na temelju utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH-a GL28 i ispitivanja OECD-a).

III.a.3.A.3.7. **Izuzeća**

Ako je veterinarsko-medicinski proizvod namijenjen lokalnoj primjeni, kod ciljne životinjske vrste istražuje se sistemska apsorpcija. Ako se dokaže da je sistemska apsorpcija zanemariva, moguće je izostaviti ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, ispitivanja razvojne toksičnosti i ispitivanja karcinogenosti, osim:

(a) ako se u predviđenim uvjetima uporabe očekuje da životinja veterinarsko-medicinski proizvod prima oralno; ili

(b) ako se u predviđenim uvjetima uporabe očekuje oralna izloženost korisnika veterinarsko-medicinskom proizvodu.

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

III.a.3.A.4.1. **Posebna ispitivanja**

Za posebne skupine tvari ili ako učinci koji su zamijećeni tijekom ispitivanja ponovljenih doza u životinja uključuju promjene koje su indikativne za, na primjer, imunogenost, imunotoksičnost, neurotoksičnost ili endokrinu disfunkciju, moraju se provesti daljnja ispitivanja, na primjer, ispitivanja senzibilizacije ili ispitivanja odgođene neurotoksičnosti. Ovisno o prirodi proizvoda, može biti nužno provesti dodatna ispitivanja kako bi se ocijenio osnovni mehanizam toksičnog učinka ili potencijal iritacije.

Za proizvode kod kojih može doći do izloženosti kože i očiju potrebno je dostaviti ispitivanja nadraživanja i preosjetljivosti. Ta se ispitivanja obično provode s konačnom formulacijom.

Pri osmišljavanju takvih ispitivanja i ocjeni njihovih rezultata u obzir se uzimaju stupanj znanstvenih spoznaja i utvrđene smjernice.

III.a.3.A.4.2. **Opažanja kod ljudi**

Potrebno je navesti informacije o tome koriste li se farmakološki djelatne tvari veterinarsko-medicinskog proizvoda kao lijekovi za humanu primjenu; u tom slučaju potrebno je prikupiti sve učinke iz objavljenih ispitivanja koji su do tada opaženi kod ljudi (uključujući nuspojave) i njihove uzroke, u mjeri u kojoj bi mogli biti važni za procjenu neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda; ako se sastojci veterinarsko-medicinskog proizvoda sami ne upotrebljavaju ili se više ne upotrebljavaju kao lijekovi za humanu primjenu iz sigurnosnih razloga, potrebno je navesti te razloge ako su javno dostupni.

III.a.3.A.4.3. **Razvoj rezistencije i povezani rizici kod ljudi**

Zahtjevi za podatke navedeni u ovoj točki povezani su s antibakterijskim tvarima i možda nisu primjenjivi na druge vrste antimikrobnih tvari (odnosno antiviralna sredstva, antimikotike i antiprotozoike); za tvari osim antibakterijskih za koje je postojanje antimikrobne rezistencije već utvrđeno isti se zahtjevi mogu ispuniti, ako je primjenjivo.

Potrebno je navesti podatke o potencijalnoj pojavi rezistentnih bakterija ili rezistentnih mutacija koje bi mogle utjecati na zdravlje ljudi i koje su povezane s uporabom veterinarsko-medicinskih proizvoda. U tom je pogledu posebno važan mehanizam razvoja i selekcije takve rezistencije. Ako je potrebno, predlažu se mjere za ograničavanje razvoja rezistencije zbog predviđene uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Podaci o rezistenciji relevantnoj za kliničku uporabu proizvoda na ciljnim životinjama rješavaju se u skladu s dijelom III.a.4.A.2. Prema potrebi se navodi upućivanje na podatke iz dijela III.a.4.A.2.

1. Za životinje koje se koriste za proizvodnju hrane procjena rizika odnosi se na:

(a) identifikaciju rezistentnih bakterija ili rezistentnih mutacija koje bi se mogle povezati s ljudskim bolestima (zoonotske i/ili komenzalne bakterije) i koje se primjenjuju uporabom antimikrobnog veterinarsko-medicinskog proizvoda na ciljnim životinjama (identifikacija opasnosti);

(b) vjerojatnost širenja identificiranih opasnosti s ciljne životinjske vrste kao posljedica uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda u pitanju;

(c) vjerojatnost naknadnog izlaganja ljudi identificiranim opasnostima putem hrane ili izravnim dodirom i posljedice toga (štetni učinci) na ljudsko zdravlje. Smjernice su dostupne u sklopu smjernica VICH-a GL27 i smjernica EU-a.

2. Za kućne ljubimce razmatranje rizika za ljudsko ili javno zdravlje odnosi se na:

(a) identifikaciju rezistentnih bakterija ili rezistentnih mutacija koje bi se mogle povezati s ljudskim bolestima i koje se primjenjuju uporabom antimikrobnog veterinarsko-medicinskog proizvoda na ciljnim životinjama;

(b) procjenu izloženosti zoonotskim i komenzalnim bakterijama kod ciljne životinjske vrste na temelju uvjeta uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda u pitanju;

(c) razmatranje naknadnog izlaganja ljudi antimikrobnoj rezistenciji i posljedice toga na ljudsko zdravlje.

3. Potrebno je razmotriti rezistenciju u okolini.

III.a.3.A.5. **Sigurnost korisnika**

Ovaj odjeljak o sigurnosti korisnika uključuje procjenu učinaka koji su ustanovljeni u dijelovima od III.a.3.A do III.a.3.A.4., koji te učinke povezuju s vrstom i trajanjem izlaganja ljudi proizvodu, radi formuliranja primjerenih upozorenja za korisnike i ostalih mjera upravljanja rizikom.

Sigurnost korisnika rješava se u skladu sa smjernicama Odbora za veterinarsko-medicinske proizvode.

III.a.3.A.6. **Procjena rizika za okoliš**

III.a.3.A.6.1. **Procjena rizika koji za okoliš predstavljaju veterinarsko-medicinski proizvodi koji ne sadržavaju genetski modificirane organizme niti se od njih sastoje**

1. Procjena rizika za okoliš provodi se radi procjene mogućih štetnih učinaka koje uporaba veterinarsko-medicinskog proizvoda može uzrokovati za okoliš i radi utvrđivanja rizika od takvih učinaka. U procjeni se navode i sve mjere opreza koje mogu biti potrebne za smanjenje tog rizika.

2. Ta procjena sastoji se od dvije faze. Prva faza procjene obavlja se uvijek. Pojedinosti o procjeni pružaju se u skladu sa smjernicama koje objavljuje Agencija. U njoj se navodi potencijalno izlaganje okoliša proizvodu i razina rizika povezanog sa svakim takvim izlaganjem uzimajući u obzir posebno sljedeće stavke:

(a) ciljne životinjske vrste i predloženi način uporabe;

(b) način primjene proizvoda, a posebno opseg u kojem bi proizvod mogao izravno ući u ekosustave;

(c) moguće izlučivanje proizvoda, njegovih djelatnih tvari ili relevantnih metabolita u okoliš putem liječenih životinja; postojanost u tim izlučevinama;

(d) zbrinjavanje neupotrijebljenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili drugog otpada.

3. U drugoj se fazi provode daljnja specifična istraživanja o zadržavanju proizvoda i njegovim učincima na pojedine ekosustave u skladu sa smjernicama koje objavljuje Agencija. U obzir se uzima opseg izlaganja okoliša proizvodu te dostupne informacije o fizikalnim/kemijskim, farmakološkim i/ili toksikološkim svojstvima dotičnih tvari, uključujući metabolite u slučaju utvrđenog rizika, koje su prikupljene tijekom ostalih ispitivanja provedenih u skladu s ovom Uredbom.

Za proizvode namijenjene vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane, postojane, bioakumulativne i otrovne ili vrlo postojane i vrlo bioakumulativne tvari klasificiraju se u skladu s kriterijima iz Priloga XIII. Uredbi REACH i procjenjuju se u skladu sa smjernicama za procjenu postojanih, bioakumulativnih i otrovnih te vrlo postojanih i vrlo bioakumulativnih tvari u veterinarsko-medicinskim proizvodima koje objavljuje Agencija.

III.a.3.A.6.2. **Procjena rizika koji za okoliš predstavljaju veterinarsko-medicinski proizvodi koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje**

1. U slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje uz zahtjev se moraju priložiti i dokumenti koji su obvezni na temelju članka 2. i dijela C. Direktive 2001/18/EZ.

2. Potrebno je precizno procijeniti potencijalne štetne učinke na ljudsko zdravlje i okoliš u pojedinom slučaju, do kojih može doći prijenosom gena iz genetski modificiranih organizama na druge organizme ili koji mogu proizaći iz genetskih modifikacija. Cilj je takve procjene rizika za okoliš identificirati i ocijeniti potencijalne izravne i neizravne, trenutne ili odgođene štetne učinke genetski modificiranih organizama na ljudsko zdravlje i okoliš (uključujući biljke i životinje) i ona se provodi u skladu s načelima iz Priloga II. Direktivi 2001/18/EZ.

III.a.3.B. **Ispitivanja na rezidue**

1. Za potrebe ove točke primjenjuju se definicije iz Uredbe (EZ) br. 470/2009.

2. Svrha proučavanja deplecije rezidua iz jestivog tkiva ili jaja, mlijeka i meda (voska, ako je prikladno) dobivenih iz liječenih životinja jest odrediti pod kojim uvjetima i u kojem opsegu rezidue mogu opstati u prehrambenim proizvodima proizvedenima od tih životinja. Nadalje, na temelju ispitivanja mora biti moguće odrediti razdoblje karencije.

3. U slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda namijenjenih uporabi na životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, u dokumentaciji o reziduama navodi se:

(a) do koje mjere i koliko dugo rezidue veterinarsko-medicinskog proizvoda ili njegovi metaboliti opstaju u jestivim tkivima liječene životinje ili u mlijeku, jajima i/ili medu (vosku, ako je prikladno) dobivenima od takvih životinja;

(b) da je moguće utvrditi realna razdoblja karencije kojih se moguće pridržavati u praktičnim uvjetima uzgoja radi sprečavanja bilo kakvih rizika za zdravlje potrošača prehrambenih proizvoda dobivenih od liječenih životinja;

(c) da su analitičke metode korištene u ispitivanju o depleciji rezidua primjereno validirane kako bi se moglo jamčiti da su podneseni podaci o reziduama prikladni za utvrđivanje razdoblja karencije.

III.a.3.B.1. **Identifikacija proizvoda**

Mora se provesti identifikacija veterinarsko-medicinskog proizvoda odnosno veterinarsko-medicinskih proizvoda korištenih u ispitivanju, uključujući:

(a) sastav;

(b) rezultate fizikalnih i kemijskih ispitivanja (potencija i čistoća) za odgovarajuću seriju ili serije;

(c) identifikaciju serije.

III.a.3.B.2. **Deplecija rezidua**

1. Svrha tih ispitivanja, kojima se mjeri stopa deplecije rezidua u ciljnu životinju nakon zadnje primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda, jest omogućiti određivanje razdoblja karencije koja su potrebna kako bi se osiguralo da u prehrambenim proizvodima koji se dobivaju od liječenih životinja nema rezidua koje mogu predstavljati opasnost za potrošače.

2. Izvještava se o trenutačnom statusu najveće dopuštene količine rezidua za sastavnice veterinarsko-medicinskog proizvoda u relevantnoj ciljnoj vrsti.

3. Razine prisutnih rezidua utvrđuju se za dovoljan broj intervala nakon što su ispitivane životinje primile konačnu dozu veterinarsko-medicinskog proizvoda. Ispitivanja na sisavcima i pticama provode se u skladu sa smjernicama VICH-a GL48 i ostalim relevantnim smjernicama. Ispitivanja meda na rezidue provode se u skladu sa smjernicama VICH-a GL56, a studije o depleciji rezidua u akvatičnim vrstama u skladu sa smjernicama VICH-a GL57.

4. Razlog za predloženo razdoblje karencije obrazlaže se na temelju evaluacije.

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

1. Studija (studije) o depleciji rezidua, analitičke metode korištene u ispitivanjima o depleciji rezidua i postupak njihove validacije moraju biti u skladu sa smjernicama VICH-a GL49.

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

III.a.4. ***Dio 4.: Dokumentacija o djelotvornosti (pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja)***

III.a.4.A. **Pretklinička ispitivanja**

Cilj je pretkliničkih ispitivanja istražiti neškodljivost i djelotvornost proizvoda za ciljnu životinju te su ona nužna kako bi se ustanovili farmakološko djelovanje, farmakokinetička svojstva, doza i učestalost doziranja, rezistencija (ako je primjenjivo) i tolerancija ciljne životinje na proizvod.

III.a.4.A.1. **Farmakologija**

III.a.4.A.1.1. **Farmakodinamika**

1. Potrebno je opisati farmakodinamičke učinke djelatnih tvari sadržanih u veterinarsko-medicinskom proizvodu.

2. Potrebno je primjereno opisati način djelovanja i farmakološke učinke na kojima se temelji ustaljena preporučena primjena, uključujući sekundarne učinke (ako postoje). Općenito je potrebno proučiti učinke na glavne tjelesne funkcije. Rezultati se izražavaju kvantitativno (uporabom, primjerice, krivulja učinka ovisno o dozi, krivulja učinka tijekom vremena itd.) te, kad god je to moguće, u usporedbi s tvari čije je djelovanje dobro poznato. Ako se navodi da djelatna tvar ima snažnije djelovanje, razlika se mora dokazati i biti statistički značajna.

3. Istražuje se svaki učinak drugih svojstava proizvoda (poput puta primjene ili formulacije) na farmakološko djelovanje djelatne tvari.

4. Eksperimentalne tehnike, osim ako je riječ o standardnim postupcima, moraju biti opisane dovoljno detaljno da bi se mogle ponoviti i da bi se mogla dokazati njihova valjanost. Rezultati pokusa navode se jasno i predstavljaju se rezultati svih statističkih usporedbi.

5. Mora se istražiti i svaka kvantitativna promjena učinaka koja je rezultat ponovljene primjene tvari, osim ako su navedeni odgovarajući protuargumenti.

III.a.4.A.1.2. **Farmakokinetika**

1. U kontekstu procjene neškodljivosti i djelotvornosti veterinarsko-medicinskog proizvoda za ciljnu životinjsku vrstu nužno je navesti osnovne farmakokinetičke podatke o djelatnoj tvari, posebno ako je riječ o novoj tvari ili formulaciji.

2. Ciljevi farmakokinetičkih ispitivanja kod ciljnih životinjskih vrsta mogu se podijeliti u četiri glavna područja:

   (a) opis osnovnih farmakokinetičkih svojstava (odnosno apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja) djelatne tvari u formulaciji;

   (b) za istraživanje odnosa između režima doziranja, koncentracije u plazmi i tkivu tijekom vremena te farmakoloških, terapeutskih i toksičnih učinaka;

   (c) ako je primjenjivo, usporedba farmakokinetičkih parametara između različitih ciljnih vrsta i istraživanje mogućih razlika između vrsta koje utječu na neškodljivost za ciljnu životinjsku vrstu i djelotvornost veterinarsko-medicinskog proizvoda;

   (d) prema potrebi, usporedba bioraspoloživosti kako bi se potaknuo prijenos informacija o neškodljivosti i djelotvornosti među različitim proizvodima, farmaceutskim oblicima, jačinama ili putevima primjene ili usporedba učinka promjena u proizvodnji ili sastavu, uključujući probne i konačne formulacije.

3. Farmakokinetička ispitivanja u ciljnim životinjskim vrstama u pravilu su potrebna kao dopuna farmakodinamičkim ispitivanjima radi lakšeg uspostavljanja sigurnih i učinkovitih režima doziranja (put i mjesto primjene, doza, učestalost doziranja, broj davanja proizvoda itd.). Dodatna farmakokinetička ispitivanja mogu biti potrebna radi uspostavljanja režima doziranja ovisno o određenim razlikama među populacijama.

4. Ako su u skladu s dijelom 3. dokumentacije podnesena farmakokinetička ispitivanja, mogu se navesti upućivanja na njih.

5. Za fiksne kombinacije vidjeti odjeljak IV.

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

1. Za relevantne biološke veterinarsko-medicinske proizvode (na primjer, tvari s antimikrobnim i antiparazitskim djelovanjem) navode se informacije o trenutačnoj rezistenciji (ako je primjenjivo) i o potencijalnoj pojavi klinički značajne rezistencije za navedene indikacije kod ciljne životinjske vrste. Ako je moguće, predstavljaju se informacije o mehanizmima rezistencije, molekularnoj genetskoj osnovi rezistencije i stopi prijenosa rezistentnih mutacija. Ako je relevantno, predstavljaju se informacije o korezistenciji i unakrsnoj rezistenciji. Podnositelj zahtjeva predlaže mjere za ograničavanje razvoja klinički značajne rezistencije kod organizama uslijed predviđene uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda.

2. Rezistencija relevantna za rizik kod ljudi navodi se u dijelu 3. dokumentacije. Prema potrebi navodi se upućivanje na podatke iz dijela 3. dokumentacije.

III.a.4.A.3. **Utvrđivanje i potvrda doze**

1. Potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke za opravdanje predložene doze, učestalosti doziranja, trajanja liječenja i učestalosti ponovnog liječenja.

2. Za ispitivanja provedena u terenskim uvjetima relevantne informacije dostavljaju se kako je navedeno u kliničkim studijama.

III.a.4.A.4. **Tolerancija kod ciljnih životinjskih vrsta**

1. Kod ciljnih životinjskih vrsta mora se istražiti lokalna i sistemska tolerancija veterinarsko-medicinskog proizvoda. Svrha je ispitivanja neškodljivosti za ciljne životinje opisati znakove netolerancije i postaviti odgovarajuću granicu neškodljivosti korištenjem preporučenih puteva primjene. To se može postići povećanjem doze i/ili trajanja liječenja.

2. Izvješća o ispitivanjima moraju sadržavati pojedinosti o svim očekivanim farmakološkim učincima i svim nuspojavama. Ispitivanja neškodljivosti za ciljne životinjske vrste provode se u skladu sa smjernicama VICH-a i relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija. I druga pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja, uz relevantne informacije iz objavljene literature, mogu biti izvor informacija o neškodljivosti za ciljne vrste.

III.a.4.B. **Klinička ispitivanja**

III.a.4.B.1. **Opća načela**

1. Klinička ispitivanja osmišljavaju se, provode i o njima se izvještava uzimajući pritom u obzir smjernice VICH-a i relevantne smjernice koje objavljuje Agencija. Podaci dobiveni kliničkim ispitivanjima koja su provedena izvan Unije mogu se uzeti u obzir pri procjeni zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet samo ako su podaci dovoljno reprezentativni za stanje u Uniji.

2. Podaci dobiveni tijekom pokusa kao što su pokusna ispitivanja/pilot-ispitivanja ili rezultati neeksperimentalnih pristupa moraju se potvrditi podacima dobivenima u uobičajenim terenskim uvjetima, osim ako je drukčije opravdano.

3. Svrha je kliničkih ispitivanja u terenskim uvjetima ispitati neškodljivost i djelotvornost veterinarsko-medicinskog proizvoda za ciljne životinje u uobičajenim uvjetima uzgoja životinja i/ili kao dio dobre veterinarske prakse. Njima se dokazuje učinak veterinarsko-medicinskog proizvoda nakon primjene kod namjeravane ciljne vrste uz predloženi režim doziranja i predložene puteve primjene. Pokus bi trebao biti osmišljen kako bi se dokazale indikacije i trebao bi uzimati u obzir sve kontraindikacije ovisno o vrsti, dobi, pasmini i spolu, upute za uporabu veterinarsko-medicinskog proizvoda te eventualne nuspojave koje može izazvati.

4. Sva veterinarska klinička ispitivanja provode se u skladu s detaljnim protokolom ispitivanja. Za formulacije namijenjene za uporabu u veterinarskim kliničkim ispitivanjima u Uniji potrebno je na oznaci navesti riječi „samo za uporabu u veterinarskim kliničkim ispitivanjima” u istaknutom i neizbrisivom obliku.

5. Osim ako je drukčije opravdano, klinička ispitivanja moraju se provoditi na kontrolnim životinjama (kontrolirana klinička ispitivanja). Rezultati o djelotvornosti novog proizvoda uspoređuju se s onima za ciljnu životinjsku vrstu koja je primala veterinarsko-medicinski proizvod odobren u Uniji koji ima dokazano prihvatljivu razinu djelotvornosti i koji je odobren za predložene indikacije i za uporabu na istoj ciljnoj životinjskoj vrsti, ili s placebom ili sa životinjama koje nisu primale nikakvo liječenje. Potrebno je izvijestiti o svim dobivenim rezultatima, bilo pozitivnima bilo negativnima.

6. U osmišljavanju protokola, analizi i ocjeni kliničkih ispitivanja upotrebljavaju se utvrđena statistička načela u skladu s relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija, a svaki drukčiji pristup mora se opravdati.

III.a.4.B.2. **Dokumentacija**

Dokumentacija o djelotvornosti uključuje svu pretkliničku i kliničku dokumentaciju, bila ona povoljna ili nepovoljna za veterinarsko-medicinske proizvode, kako bi se omogućila cjelovita objektivna ocjena omjera koristi i rizika proizvoda.

III.a.4.B.2.1. **Rezultati pretkliničkih ispitivanja**

Kad god je to moguće, navode se podaci o rezultatima:

(a) ispitivanja koja pokazuju farmakološko djelovanje;

(b) ispitivanja koja pokazuju farmakodinamičke mehanizme koji su temelj terapeutskog učinka;

(c) ispitivanja koja pokazuju glavni farmakokinetički profil;

(d) ispitivanja koja pokazuju neškodljivost za ciljnu životinju;

(e) ispitivanja kojima se utvrđuje i potvrđuje doza (uključujući učestalost doziranja, trajanje liječenja i učestalost ponovnog liječenja);

(f) ispitivanja i istraživanja rezistencije, ako je primjenjivo.

U slučaju da se tijekom ispitivanja pojave neočekivani rezultati, potrebno ih je dovoljno detaljno opisati. Nadalje, u svim izvješćima o pretkliničkim ispitivanjima navode se sljedeći podaci:

(a) sažetak;

(b) protokol ispitivanja;

(c) detaljni opis ciljeva, osmišljavanja i provedbe koji uključuje korištene metode, aparate i materijale, podatke o vrsti, dobi, težini, spolu, broju, pasmini ili soju životinja, identifikaciju životinja, doze, puteve primjene i raspored davanja proizvoda;

(d) statistička analiza rezultata;

(e) objektivan opis dobivenih rezultata sa zaključcima o djelotvornosti i neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda za ciljnu životinju.

Neuključivanje bilo kojih od tih podataka mora se opravdati.

III.a.4.B.2.2. **Rezultati kliničkih ispitivanja**

Svaki od istraživača podnosi sve podatke na zasebnim evidencijskim listićima u slučaju pojedinačnog liječenja odnosno na zajedničkim evidencijskim listićima u slučaju skupnog liječenja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora poduzeti sve potrebne mjere kako bi osigurao da se izvorni dokumenti, na kojima se temelje dostavljeni podaci, čuvaju najmanje pet godina nakon isteka odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet.

Potrebno je pripremiti sažeti prikaz svih ispitivanja i njihovih rezultata te u njega unijeti klinička opažanja iz svakog pojedinog kliničkog ispitivanja te posebno navesti sljedeće:

(a) broj kontrolnih i ispitivanih životinja liječenih bilo pojedinačno bilo skupno, s raščlambom prema vrsti, pasmini ili soju, dobi i spolu;

(b) broj životinja koje su prijevremeno isključene iz ispitivanja te razloge za njihovo isključivanje;

(c) u slučaju kontrolnih životinja, potrebno je navesti:

i. da nisu bile liječene;

ii. da su primale placebo;

iii. da su primale neki drugi veterinarsko-medicinski proizvod koji je odobren u Uniji i koji je pokazao prihvatljivu razinu djelotvornosti te koji je odobren za predloženu indikaciju za uporabu na istoj ciljnoj životinjskoj vrsti; ili

iv. da su primale istu djelatnu tvar koja se ispituje u različitoj formulaciji ili drugim putem primjene;

(d) učestalost uočenih nuspojava;

(e) opažanja u pogledu produktivnosti životinja, ako je primjenjivo;

(f) pojedinosti o ispitivanim životinjama koje bi mogle biti izložene većoj opasnosti zbog svoje dobi, načina uzgoja ili hranidbe, ili svrhe kojoj su namijenjene, ili o životinjama čije fiziološko ili patološko stanje zahtijeva posebnu pozornost;

(g) statističku procjenu rezultata.

Glavni istraživač mora izvući opće zaključke o djelotvornosti i neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda za ciljnu životinju u predloženim uvjetima uporabe, a posebice sve informacije o indikacijama i kontraindikacijama, doziranju i prosječnom trajanju liječenja i, prema potrebi, o svim uočenim međudjelovanjima s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima ili dodacima hrani za životinje te o svim posebnim mjerama opreza koje se moraju poduzeti tijekom liječenja i kod kliničkih znakova predoziranja, ako se uoče.

ODJELJAK III.b

ZAHTJEVI ZA IMUNOLOŠKE VETERINARSKO-MEDICINSKE PROIZVODE

Sljedeći zahtjevi primjenjuju se na imunološke veterinarsko-medicinske proizvode kako su definirani u članku 4. stavku 5., osim ako je drukčije određeno u odjeljku IV.

III.b.1. ***Dio 1.: Sažetak dokumentacije***

Vidjeti odjeljak I.

III.b.2. ***Dio 2.: Dokumentacija o kakvoći (fizikalno-kemijski, biološki i mikrobiološki podaci)***

III.b.2.A. **Opis proizvoda**

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

1. Kvalitativni sastav svih sastojaka imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda znači određivanje ili opis:

(a) jedne ili više djelatnih tvari;

(b) sastojaka adjuvansa;

(c) jednog ili više sastojaka drugih pomoćnih tvari, neovisno o njihovoj vrsti ili upotrijebljenoj količini, uključujući konzervanse, stabilizatore, bojila, pojačivače okusa i arome, markere itd.;

(d) pratećim otapalima za rekonstituciju.

2. Ti se podaci iz točke 1. dopunjuju svim relevantnim podacima koji se odnose na unutarnje pakiranje i, prema potrebi, vanjsko pakiranje te, ako je to primjereno, njegov način zatvaranja, zajedno s pojedinostima o priboru s kojim se imunološki veterinarsko-medicinski proizvod koristi ili daje i koji se isporučuje s proizvodom. Ako se taj pribor ne isporučuje zajedno s imunološkim veterinarsko-medicinskim proizvodom, potrebno je navesti relevantne informacije o tom priboru ako je to nužno za ocjenu proizvoda.

3. Uobičajena terminologija koja se treba koristiti u opisivanju sastojaka imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda, ne dovodeći u pitanje primjenu ostalih odredbi članka 8., znači:

(a) u pogledu tvari koje se nalaze u Europskoj farmakopeji, ili ako to nije slučaj, u farmakopeji jedne od država članica, glavni naziv iz te monografije, koji će biti obvezan za sve takve tvari, s upućivanjem na dotičnu farmakopeju;

(b) u pogledu ostalih tvari, međunarodni nezaštićeni naziv (INN) koji preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija, uz koji se može navesti drugi nezaštićeni naziv ili, ako to nije moguće, točna znanstvena oznaka; tvari koje nemaju međunarodni nezaštićeni naziv ni točnu znanstvenu oznaku opisuju se navodeći kako su i od čega pripravljene te se prema potrebi prilažu sve druge relevantne pojedinosti;

(c) u pogledu bojila, oznaka s koda „E", koji im je dodijeljen na temelju Direktive 2009/35/EZ.

4. Kako bi se za sve djelatne tvari imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda pružio kvantitativni sastav, nužno je, kad god je to moguće, navesti broj organizama, specifičan proteinski sastav, masu, broj međunarodnih jedinica (IU) ili jedinica biološke aktivnosti, ili po jedinici doze ili po jedinici volumena, a u pogledu adjuvansa i sastojaka pomoćnih tvari, masu ili volumen svakog od njih, vodeći računa o pojedinostima iz dijela II.b.2.B.

5. Ako je definirana međunarodna jedinica biološke aktivnosti, potrebno ju je koristiti.

6. Jedinice biološke aktivnosti za koje nema objavljenih podataka izražavaju se tako da se osigura nedvosmislenost informacija o aktivnosti sastojaka, na primjer, navodeći količinu kako je određena ispitivanjem titracije ili potencije konačnog proizvoda.

7. Sastav se navodi u obliku minimalnih količina i, prema potrebi, uključuje maksimalne količine.

III.b.2.A.2. **Razvoj proizvoda**

1. Potrebno je pružiti objašnjenje za, ali ne ograničavajući se na:

(a) izbor sastava i izbor sastojaka, posebno u vezi s njihovim namjeravanim funkcijama i koncentracijama;

(b) uključivanje konzervansa u sastav mora biti opravdano;

(c) unutarnje pakiranje i prikladnost spremnika i njegova sustava zatvaranja koji se upotrebljava za pohranu i uporabu gotovog proizvoda. Podnosi se ispitivanje međudjelovanja između gotovog proizvoda i primarne ambalaže kad god se rizik takvog međudjelovanja smatra mogućim, posebno kad je riječ o injekcijskim pripravcima;

(d) moguće daljnje pakiranje, vanjsko pakiranje, prema potrebi;

(e) predložene veličine pakiranja u pogledu predloženog puta primjene, doziranja i ciljne vrste;

(f) dotrajalost u formulaciji kako bi se zajamčilo minimalno djelovanje/udio antigena na kraju roka valjanosti s obrazloženjem;

(g) odabir proizvodnog procesa djelatne tvari i gotovog proizvoda;

(h) razmatraju se razlike među proizvodnim procesima koji se upotrebljavaju za proizvodnju serija koje su primijenjene u kliničkim ispitivanjima i procesa koji je opisan u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet;

(i) ako se preporučuje uporaba pratećeg ispitivanja s gotovim proizvodom (npr. dijagnostički test), navode se relevantne informacije o ispitivanju.

2. Uz to objašnjenje prilažu se znanstveni podaci o razvoju proizvoda.

III.b.2.B. **Opis metode proizvodnje**

1. Opis metode proizvodnje koji se u skladu s člankom 8. prilaže zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet mora biti sastavljen tako da pruža zadovoljavajući opis naravi korištenih postupaka, uključujući identifikaciju ključnih faza proizvodnog procesa.

2. Opis procesa proizvodnje uključuje barem:

(a) razne faze proizvodnje (uključujući proizvodnju antigena i postupke purifikacije) s priloženim dijagramom toka procesa, tako da se može procijeniti mogućnost ponavljanja proizvodnog postupka te rizici od štetnih učinaka na gotove proizvode, poput mikrobiološke kontaminacije;

(b) u slučaju neprekinute proizvodnje, sve pojedinosti o poduzetim mjerama predostrožnosti radi osiguravanja homogenosti i konzistencije svake serije gotovog proizvoda. Navode se informacije o tome kako se definira serija i o predloženim komercijalnim veličinama serije;

(c) popis svih tvari i odgovarajućih faza u kojima se koriste, uključujući one koje se tijekom proizvodnje ne mogu povratiti;

(d) pojedinosti o mješavinama, s kvantitativnim podacima o svim korištenim tvarima, uključujući primjer reprezentativne proizvodne serije;

(e) popis kontrola tijekom proizvodnje, uključujući fazu proizvodnje u kojoj se provode;

(f) za sterilne proizvode, ako se koriste uvjeti sterilizacije koji nisu u farmakopeji, pojedinosti o sterilizacijskim procesima i/ili aseptičnim postupcima koji se u tu svrhu koriste.

3. Potrebno je opisati, dokumentirati i dostaviti rezultate validacije svih metoda kontrole koje se upotrebljavaju u proizvodnom procesu, osim ako je drukčije opravdano. Potrebno je dokazati validaciju ključnih faza proizvodnog procesa i validaciju proizvodnog procesa kao cjeline, uz navođenje rezultata triju uzastopnih serija koje su proizvedene primjenom opisane metode.

III.b.2.C. **Proizvodnja i kontrola ishodišnih materijala**

1. Za potrebe ovog dijela „ishodišni materijali” znače sve sastavnice korištene u proizvodnji imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda.

2. Komercijalno dostupni gotovi sustavi adjuvansa s oznakom robne marke te mediji za uzgoj koji se upotrebljavaju za proizvodnju djelatne tvari koji se sastoje od više sastavnica smatraju se jednim ishodišnim materijalom. Ipak, potrebno je dostaviti kvalitativni i kvantitativni sastav ako nadležna tijela smatraju da je ta informacija relevantna za kakvoću gotovog proizvoda i eventualne rizike koje bi on mogao predstavljati.

3. Ako se za pripremu tih medija za uzgoj ili sustava adjuvansa upotrebljavaju materijali životinjskog podrijetla, potrebno je navesti životinjsku vrstu i tkivo koje je upotrijebljeno te je potrebno dokazati usklađenost s relevantnim monografijama, uključujući opće monografije i opća poglavlja Europske farmakopeje.

4. Podnositelj zahtjeva dostavlja dokumentaciju kojom dokazuje da ishodišni materijali, uključujući cijepne sojeve, stanične sojeve, serije seruma i ostale materijale životinjskog podrijetla koji mogu prenositi TSE, i proizvodnja veterinarsko-medicinskog proizvoda ispunjavaju zahtjeve iz Uputa za smjernice o umanjenju rizika prijenosa uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova i veterinarsko-medicinskih proizvoda, kao i zahtjeve iz odgovarajuće monografije Europske farmakopeje. Da bi se dokazala sukladnost, mogu se koristiti potvrde o prikladnosti koje izdaje Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb, uz upućivanje na odgovarajuću monografiju Europske farmakopeje.

5. Dokumentacija obuhvaća specifikacije, informacije o ispitivanjima koja treba provesti radi kontrole kakvoće svih serija ishodišnih materijala i rezultate za jednu seriju za sve korištene sastavnice te se dostavlja u skladu sa zahtjevima ovog dijela.

6. Kako bi se dokazala sukladnost s utvrđenim specifikacijama, prilažu se potvrde o analizi za ishodišne materijale.

7. Bojila u svim slučajevima moraju udovoljavati zahtjevima Direktive 2009/35/EZ.

8. Uporaba antibiotika tijekom proizvodnje i uključivanje konzervansa u sastav mora biti opravdano i u skladu s Europskom farmakopejom.

9. Za nove pomoćne tvari, to jest pomoćne tvari koje se prvi put u Uniji koriste u veterinarsko-medicinskom proizvodu ili novim putem primjene, potrebno je osigurati pojedinosti o proizvodnji, karakterizaciju i kontrole, s upućivanjima na njihove sigurnosne podatke, i kliničke i nekliničke. Za bojila se izjave o sukladnosti iz dijela II.2.C2 točaka 3. i 4. smatraju dostatnima.

III.b.2.C.1. **Ishodišni materijali navedeni u farmakopejama**

1. Monografije Europske farmakopeje primjenjuju se na sve ishodišne materijale koji se u njima pojavljuju, osim ako se navede odgovarajuće obrazloženje.

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

3. Umjesto opisa analitičkih metoda može se navesti detaljno upućivanje na dotičnu farmakopeju.

4. U zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet navode se rutinska ispitivanja koja se provode na svakoj seriji ishodišnih materijala. Ako se koriste ispitivanja koja nisu navedena u farmakopeji, potrebno je dostaviti dokaz da ishodišni materijali ispunjavaju zahtjeve te farmakopeje u pogledu kakvoće.

5. U slučajevima kada bi specifikacija ili druge odredbe iz monografije Europske farmakopeje ili iz farmakopeje jedne od država članica mogle biti nedostatne da se osigura kakvoća tvari, nadležna tijela mogu od podnositelja zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet zatražiti primjerenije specifikacije. Navodna nedostatnost prijavljuje se tijelima koja su odgovorna za dotičnu farmakopeju.

III.b.2.C.2. **Ishodišni materijali koji nisu navedeni u farmakopeji**

III.b.2.C.2.1. **Ishodišni materijali biološkog podrijetla**

1. Opis se dostavlja u obliku monografije.

2. Proizvodnja cjepiva temelji se na sustavu serija cijepnih sojeva i na utvrđenim staničnim sojevima kad god je to moguće. Za proizvodnju imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda koji se sastoje od seruma potrebno je navesti podrijetlo, opće zdravstveno i imunološko stanje proizvodnih životinja te koristiti definirane skupove izvorišnih materijala.

3. Potrebno je opisati i dokumentirati podrijetlo, uključujući zemljopisnu regiju, te povijest ishodišnih materijala.

4. U slučaju genetski izmijenjenih ishodišnih materijala ta informacija mora sadržavati i podatke kao što su opis ishodišnih stanica ili sojeva, konstrukcija ekspresijskog vektora (naziv, podrijetlo, funkcija replikona, stimulator promotora i drugi regulacijski elementi), kontrola sekvence učinkovito umetnute DNK ili RNK, oligonukleotidna 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.

5. U slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju ili koji se sastoje od genetski modificiranih organizama (GMO), uz dio zahtjeva o kakvoći potrebno je priložiti dokumente koji su obvezni u skladu s Direktivom 2001/18/EZ.

6. Kod cijepnih sojeva, uključujući stanične sojeve i sirovi serum za proizvodnju antiseruma, ispituje se identitet i dokazuje se odsutnost stranih agensa u skladu s Europskom farmakopejom.

7. Potrebno je dostaviti informacije o svim tvarima biološkog podrijetla koje se koriste u svim fazama proizvodnog postupka. Te informacije uključuju:

(a) pojedinosti o podrijetlu materijala;

(b) pojedinosti o svakom primijenjenom postupku prerade, purifikacije i inaktivacije te podatke o validaciji tih procesa i kontrolama tijekom proizvodnje;

(c) pojedinosti o svim ispitivanjima koja su u svrhu utvrđivanja kontaminacije provedena na svakoj seriji tvari.

8. Ako se utvrdi ili posumnja na prisutnost nepoželjnih agensa, taj se materijal odbacuje ili obrađuje validiranim tretmanom kako bi se smanjio rizik od prisutnosti. Ako se utvrdi ili posumnja na prisutnost nakon tretmana, taj se materijal koristi samo ako se daljnjom preradom proizvoda osigurava njihova eliminacija i/ili inaktivacija; potrebno je dokazati eliminaciju i/ili inaktivaciju takvih stranih tvari.

9. Ako se koriste stanični sojevi, potrebno je pokazati da su svojstva stanice ostala nepromijenjena sve do najviše razine pasaže koja se koristi za proizvodnju.

10. Za živa atenuirana cjepiva dostavlja se potvrda o stabilnosti svojstava atenuacije cijepnog soja. Osim ako je s atenuacijom povezano neko specifično svojstvo (npr. genetski marker, toplinska stabilnost), to se obično postiže odsustvom povratka virulencije kod ciljane životinjske vrste.

11. Kada je to potrebno, moraju se dostaviti uzorci biološkog ishodišnog materijala ili reagensa korištenih u postupcima ispitivanja kako bi nadležno tijelo moglo organizirati provođenje kontrolnih ispitivanja.

III.b.2.C.2.2. **Ishodišni materijali koji nisu biološkog podrijetla**

Opis se dostavlja u obliku monografije koja sadržava sljedeće elemente:

(a) uz naziv ishodišnog materijala koji ispunjava zahtjeve iz dijela III.b.2.A.1. točke 3. navode se svi trgovački ili znanstveni sinonimi;

(b) opis ishodišnog materijala napisan u skladu s načinom opisa tvari u Europskoj farmakopeji;

(c) funkcija ishodišnog materijala;

(d) načini identifikacije;

(e) navode se sve posebne mjere opreza koje mogu biti potrebne tijekom pohrane ishodišnog materijala te, prema potrebi, njegov rok trajanja.

III.b.2.D. **Kontrolna ispitivanja tijekom proizvodnog procesa**

1. Dokumentacija sadržava podatke o kontrolnim ispitivanjima, koja se provode u međufazama proizvodnje radi provjere dosljednosti proizvodnog procesa i konačnog proizvoda. Određuju se specifikacije za svako kontrolno ispitivanje te se opisuju analitičke metode. Navodi se validacija kontrolnih ispitivanja za parametre koji se smatraju najvažnijima za proizvodni proces, osim ako je drukčije opravdano.

2. U slučaju inaktiviranih ili detoksiciranih cjepiva inaktivacija ili detoksikacija moraju se provjeravati tijekom svakog proizvodnog ciklusa, i to što prije nakon okončanja procesa inaktivacije ili detoksikacije te nakon neutralizacije, ako do nje dolazi, no prije sljedeće faze proizvodnje.

3. U skladu s odredbama Direktive 2010/63/EU i Europskom konvencijom o zaštiti kralježnjaka koji se koriste u pokusne i druge znanstvene svrhe, ispitivanja se provode postupcima za koje je potreban najmanji broj životinja i koji uzrokuju najmanje boli, patnje, stresa ili trajnih oštećenja. Ako je moguće, zamjensko ispitivanje *in vitro* upotrebljava se kada se njime mogu zamijeniti životinje ili upotrijebiti manji broj životinja ili umanjiti patnja.

III.b.2.E. **Kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda**

1. Kod svih ispitivanja načini analize gotovog proizvoda moraju biti opisani dovoljno detaljno da bi se omogućila ocjena kakvoće.

2. Ako se, u slučaju da postoje odgovarajuće monografije, primjenjuju postupci ispitivanja i granične vrijednosti koji su drukčiji od onih navedenih u monografijama Europske farmakopeje ili, ako tamo nisu navedeni, u nacionalnoj farmakopeji jedne od država članica, dostavlja se dokaz da bi gotovi proizvod, da se ispituje u skladu s tim monografijama, ispunjavao zahtjeve u pogledu kakvoće koje ta farmakopeja propisuje za taj farmaceutski oblik. U zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet navode se ispitivanja koja se provode na reprezentativnim uzorcima svake serije gotovog proizvoda. Navodi se učestalost ispitivanja koja se provode na konačnoj količini cjepiva umjesto na njezinoj seriji ili serijama. Granične vrijednosti za puštanje u promet naznačuju se uz obrazloženje. Navodi se validacija kontrolnih ispitivanja koja se provode na gotovom proizvodu.

3. Navode se podaci o određivanju i zamjeni referentnih materijala. Ako se upotrebljavalo više referentnih normi, navodi se povijest kvalifikacija u kojoj je opisan odnos među različitim primijenjenim normama.

4. Ako je dostupan, upotrebljava se kemijski i biološki referentni materijal Europske farmakopeje. Ako se upotrebljavaju ostali referentni pripravci i standardi, moraju se detaljno identificirati i opisati.

5. U skladu s odredbama Direktive 2010/63/EU i Europskom konvencijom o zaštiti kralježnjaka koji se koriste u pokusne i druge znanstvene svrhe, ispitivanja se provode postupcima za koje je potreban najmanji broj životinja i koji uzrokuju najmanje boli, patnje, stresa ili trajnih oštećenja. Ako je moguće, zamjensko ispitivanje *in vitro* upotrebljava se kada se njime mogu zamijeniti životinje ili upotrijebiti manji broj životinja ili umanjiti patnja.

6. Opća svojstva gotovog proizvoda

Ispitivanja općih svojstava moraju se, kad god je to primjenjivo, odnositi na izgled i na fizikalna ili kemijska ispitivanja, kao što su provodljivost, pH, viskoznost itd. Za svako od tih svojstava podnositelj zahtjeva mora navesti specifikacije i odgovarajuće granice prihvatljivosti.

7. Identifikacija djelatnih tvari

Ako je potrebno, provodi se posebno ispitivanje identifikacije. Prema potrebi, ispitivanje identifikacije može se kombinirati s ispitivanjem titra ili potencije serije.

8. Titar ili potencija serije

Za svaku se seriju utvrđuje količina djelatne tvari kako bi se pokazalo da svaka serija ima odgovarajuću potenciju ili titar da bi se osigurala njezina neškodljivost i djelotvornost.

9. Identifikacija i analiza adjuvansa

Na gotovom se proizvodu provjerava količina i vrsta adjuvansa i njegovih sastojaka, osim ako je drukčije opravdano.

10. Identifikacija i analiza komponenti pomoćnih tvari

Ako je nužno, za pomoćne tvari potrebno je provesti barem ispitivanje identifikacije.

Za konzervanse se obvezno mora provesti ispitivanje gornje i donje granice. Za sve druge komponente pomoćnih tvari koje bi mogle izazvati nuspojave obvezno se mora provesti ispitivanje gornje granice.

11. Ispitivanje sterilnosti i čistoće

Potrebno je dokazati neprisutnost stranih agensa (bakterije, mikoplazme, gljivice i bakterijski endotoksini, prema potrebi) za proizvode za parenteralnu primjenu u skladu s Europskom farmakopejom. Za netekuće proizvode koji nisu za parenteralnu primjenu može biti prihvatljiva sukladnost s najvećom granicom biološkog opterećenja umjesto ispitivanja sterilnosti, ako je na odgovarajući način opravdana.

Provode se primjerena ispitivanja za dokazivanje odsutnosti kontaminacije stranim agensima ili drugim tvarima, u skladu s prirodom imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda, načinom i uvjetima proizvodnje. Primjenjuje se pristup za dokazivanje odsutnosti stranih agensa na temelju rizika kako je opisano u Europskoj farmakopeji.

12. Rezidualna vlaga

U svakoj se seriji liofiliziranog proizvoda ispituje rezidualna vlaga.

13. Obujam punjenja

Potrebno je provesti odgovarajuća ispitivanja za određivanje ispravnog obujma punjenja.

III.b.2.F. **Ujednačenost među serijama**

Kako bi se osiguralo da je kakvoća proizvoda ujednačena među serijama i dokazala usklađenost sa specifikacijama, potrebno je sastaviti potpuni protokol triju uzastopnih serija reprezentativnih za rutinsku proizvodnju s rezultatima svih ispitivanja koja se provode tijekom proizvodnje, kao i na gotovom proizvodu. Podatke o ujednačenosti dobivene iz kombiniranih proizvoda moguće je koristiti za derivate proizvoda koji sadržavaju jednu ili više istih komponenti.

III.b.2.G. **Ispitivanja stabilnosti**

1. Ispitivanja stabilnosti obuhvaćaju stabilnost djelatne tvari i gotovog proizvoda, uključujući otapala, prema potrebi.

2. Potrebno je predati opis provedenih ispitivanja kojima se potkrepljuju rok valjanosti, preporučeni uvjeti pohrane i specifikacije na kraju roka valjanosti koje su predložene za djelatnu tvar i gotovi proizvod. Ta se ispitivanja uvijek izvode kao studije u stvarnom vremenu.

   Ako se pohranjuju međuproizvodi dobiveni u raznim fazama proizvodnog procesa, predviđeni uvjeti i trajanje pohrane obrazlažu se na odgovarajući način na temelju dostupnih podataka o stabilnosti.

3. Ispitivanja stabilnosti gotovog proizvoda provode se na barem tri reprezentativne serije proizvedene u skladu s opisanim postupkom proizvodnje i na proizvodima koji su pohranjeni u konačnom spremniku/konačnim spremnicima; ta ispitivanja uključuju ispitivanja biološke i fizikalno-kemijske stabilnosti gotovog proizvoda u pravilnim vremenskim razmacima do tri mjeseca nakon navedenog kraja roka valjanosti.

4. Zaključci sadržavaju rezultate analiza koji opravdavaju predloženi rok valjanosti u svim predloženim uvjetima pohrane. Rezultati dobiveni ispitivanjem stabilnosti uzimaju se u obzir pri definiranju odgovarajuće formulacije i specifikacija za puštanje u promet kako bi se osigurala sukladnost proizvoda s navedenim rokom valjanosti.

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

6. Ako je za gotov proizvod prije primjene potrebna rekonstitucija ili se daje u vodi za piće, potrebno je priložiti pojedinosti o predloženom roku valjanosti za proizvod koji je rekonstituiran u skladu s preporukama. Podnose se i podaci koji potkrepljuju predloženi rok valjanosti za rekonstituirani proizvod.

7. Podatke o stabilnosti dobivene iz kombiniranih proizvoda moguće je koristiti uz odgovarajuće obrazloženje za derivate proizvoda koji sadržavaju jednu ili više istih komponenti.

8. U slučaju spremnika s višestrukim dozama prema potrebi se dostavljaju podaci o stabilnosti kako bi se opravdao rok valjanosti proizvoda nakon otvaranja te se definiraju specifikacije roka valjanosti za tijek uporabe.

9. Potrebno je dokazati učinkovitost bilo kojeg sustava konzerviranja.

10. Mogu biti dostatne informacije o učinkovitosti konzervansa u drugim sličnim imunološkim veterinarsko-medicinskim proizvodima istog proizvođača.

11. Ako se djelatne tvari pohranjuju, predviđeni uvjeti i trajanje pohrane definiraju se na temelju podataka o stabilnosti. Ti se podaci mogu dobiti ispitivanjem samih djelatnih tvari ili odgovarajućim ispitivanjem gotovog proizvoda.

III.b.2.H. **Ostale informacije**

U dokumentaciju mogu biti uključene informacije koje se odnose na kakvoću imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda koje nisu obuhvaćene ovim odjeljkom.

III.b.3. ***Dio 3.: Dokumentacija o neškodljivosti (ispitivanja neškodljivosti i ispitivanja narezidue)***

III.b.3.A. **Opći zahtjevi**

1. Dokumentacija o neškodljivosti mora biti prikladna za procjenu:

(a) neškodljivosti imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda kada se primjenjuje na ciljnu vrstu i svih nepoželjnih učinaka do kojih može doći u predloženim uvjetima uporabe; ti se nepoželjni učinci procjenjuju u odnosu na potencijalnu korist od proizvoda;

(b) za ljude potencijalno štetnih učinaka rezidua veterinarsko-medicinskog proizvoda ili tvari u prehrambenim proizvodima dobivenima od tretiranih životinja;

(c) potencijalnih rizika koji mogu potjecati od izlaganja ljudi veterinarsko-medicinskom proizvodu, primjerice tijekom njegova davanja životinji;

(d) potencijalnih rizika za okoliš koji proizlaze iz uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda.

2. Pretklinička ispitivanja provode se u skladu sa zahtjevima dobre laboratorijske prakse.

Ispitivanja u kojima se ne primjenjuje dobra laboratorijska praksa mogu se prihvatiti za ispitivanja na neciljnim životinjskim vrstama i ispitivanja u kojima se procjenjuju imunološka, biološka ili genetska svojstva cijepnih sojeva u prikladno kontroliranim uvjetima. Ostala odstupanja moraju se obrazložiti.

3. Sva ispitivanja neškodljivosti provode se u skladu s potpuno razmotrenim detaljnim protokolom koji se prije početka ispitivanja bilježi pisanim putem. Dobrobit pokusnih životinja podvrgava se veterinarskom nadzoru i u potpunosti se uzima u obzir tijekom izrade bilo kojeg protokola ispitivanja i tijekom provedbe ispitivanja.

4. Moraju postojati pisani, unaprijed utvrđeni sustavni postupci za organizaciju i izvođenje ispitivanja, prikupljanje podataka, dokumentiranje i provjeru ispitivanja neškodljivosti.

5. Klinička ispitivanja (terenska ispitivanja) provode se u skladu s uspostavljenim načelima dobre kliničke prakse. Odstupanja se moraju obrazložiti.

6. Ispitivanja neškodljivosti moraju biti u skladu s relevantnim zahtjevima Europske farmakopeje. Odstupanja se moraju obrazložiti.

7. Ispitivanja neškodljivosti provode se na ciljnim vrstama životinja. Doza koja se treba koristiti je količina proizvoda koji se preporučuje za uporabu, a serija koja se koristi za ispitivanje neškodljivosti uzima se iz serije ili serija koje se proizvode u skladu s postupkom proizvodnje opisanim u dijelu 2. zahtjeva.

8. Za laboratorijska ispitivanja opisana u odjeljcima B.1, B.2 i B.3 doza veterinarsko-medicinskog proizvoda mora sadržavati maksimalni titar, sadržaj antigena ili potenciju. Ako je to nužno, koncentracija antigena može se prilagoditi kako bi se postigla tražena doza.

9. Neškodljivost imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda dokazuje se za svaku kategoriju ciljnih životinjskih vrsta za koje je preporučena njegova uporaba, za svaki preporučeni put i način primjene te uporabom predloženog rasporeda primjene. Može se upotrijebiti scenarij najgoreg slučaja za put i način primjene ako je to znanstveno opravdano.

10. Za imunološke veterinarsko-medicinske proizvode koji se sastoje od živih organizama primjenjuju se posebni zahtjevi iz odjeljka B.6.

11. Podaci i dokumenti koji se prilažu uz zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet dostavljaju se u skladu sa zahtjevima za pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja iz dijela III.b.4.B točke 4. i dijela III.b.4.C točke 3.

III.b.3.B. **Pretklinička ispitivanja**

1. Neškodljivost primjene jedne doze

Imunološki veterinarsko-medicinski proizvod primjenjuje se u preporučenoj dozi i prema svakom preporučenom putu i metodi primjene na životinjama svake vrste i relevantne kategorije (npr. minimalna dob, gravidne životinje, kako je prikladno) kojima je namijenjen za uporabu.

Životinje se svakodnevno promatraju i pregledavaju na znakove sistemskih i lokalnih reakcija sve dok se reakcije više ne mogu očekivati, ali u svim slučajevima barem 14 dana nakon primjene. Ako je to primjereno, te studije uključuju detaljne postmortalne makroskopske i mikroskopske preglede mjesta ubrizgavanja. Zapisuju se i drugi objektivni kriteriji procjene, poput rektalne temperature i mjerenja proizvodnosti.

Ova studija može biti dio studije ponovljene doze koja se zahtijeva na temelju točke 3. ili se može izostaviti ako nalazi studije primjene prekomjerne doze koja se zahtijeva na temelju točke 2. nisu pokazali nikakve bitne znakove sistemske ili lokalne reakcije. Ako je izostavljena, sistemske ili lokalne reakcije iz studije primjene prekomjerne doze uzimaju se kao osnova za opis neškodljivosti proizvoda u sažetku opisa svojstava proizvoda.

2. Neškodljivost primjene prekomjerne doze

Ispitivanje na prekomjerno doziranje obavlja se samo na živim imunološkim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

Prekomjerno doziranje imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda, koje obično obuhvaća 10 doza, primjenjuje se svakim od preporučenih puteva i načina primjene na životinjama koje su najosjetljivija kategorija ciljne vrste životinja osim ako je opravdana selekcija najosjetljivijeg među nekoliko sličnih puteva primjene. U slučaju imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda koji se daju injekcijom, doze te putevi i načini primjene izabiru se na način da se u obzir uzima maksimalni volumen koji se može primijeniti kao jedna injekcija.

Životinje se svakodnevno promatraju i pregledavaju barem 14 dana nakon primjene na znakove sistemskih i lokalnih reakcija. Zapisuju se i drugi kriteriji procjene, poput rektalne temperature i mjerenja proizvodnosti.

Ako je to primjereno, te studije uključuju detaljne postmortalne makroskopske i mikroskopske preglede mjesta ubrizgavanja ako to nije obavljeno na temelju točke 1.

3. Neškodljivost ponovljene primjene jedne doze

U slučaju imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda koji se trebaju primijeniti više od jednom kao dio osnovnog programa primjene, potrebna je studija ponovljene primjene jedne doze kako bi se otkrili svi štetni učinci koji su rezultat takve primjene.

Ta se pretraga provodi na najosjetljivijim kategorijama ciljnih vrsta životinja (poput određenih pasmina, dobnih skupina) korištenjem svakog preporučenog puta i načina primjene.

Broj primjena ne smije biti manji od maksimalnog preporučenog broja; za cjepiva se uzima u obzir broj primjena za primarno cijepljenje i prvo naknadno cijepljenje.

Vrijeme između primjena može biti kraće od vremena navedenog u sažetku opisa svojstava proizvoda. Odabrano vrijeme potrebno je obrazložiti u pogledu predloženih uvjeta uporabe.

Životinje se svakodnevno promatraju i pregledavaju barem 14 dana nakon posljednje primjene na znakove sistemskih i lokalnih reakcija. Zapisuju se i drugi objektivni kriteriji procjene, poput rektalne temperature i mjerenja proizvodnosti.

4. Ispitivanje reprodukcijske funkcije

Ispitivanje reprodukcijske funkcije uzima se u obzir kada je imunološki veterinarski proizvod namijenjen za uporabu ili kada se može upotrijebiti kod gravidnih životinja ili ptica nesilica i kada podaci ukazuju na to da ishodišni materijal iz kojeg je proizvod potekao može predstavljati potencijalni faktor rizika.

Reprodukcijska funkcija mužjaka te negravidnih i gravidnih ženki istražuje se na temelju preporučene doze i najosjetljivijeg puta i načina primjene.

Za imunološke veterinarsko-medicinske proizvode koji se preporučuju za uporabu kod gravidnih životinja provodi se ispitivanje reprodukcijske funkcije radi razmatranja neškodljivosti primjene tijekom cijelog razdoblja gestacije ili tijekom određenog razdoblja gestacije uzimajući u obzir predviđenu primjenu proizvoda.

Razdoblje promatranja produljuje se do porođaja kako bi se ispitali mogući štetni učinci na potomstvo, uključujući teratogene i abortivne učinke.

Te studije mogu činiti dio ispitivanja neškodljivosti opisanih u točkama 1., 2., 3. ili terenskih ispitivanja predviđenih odjeljkom III.b.3.C.

5. Pregled imunoloških funkcija

Ako imunološki veterinarsko-medicinski proizvod može nepoželjno utjecati na imunosni odgovor cijepljene životinje ili njezina potomstva, provode se prikladna ispitivanja imunološke funkcije.

6. Posebni zahtjevi za živa cjepiva

1. Prenošenje cijepnog soja

Prenošenje cijepnog soja s cijepljenih na necijepljene ciljne životinje istražuje se uporabom preporučenih puteva primjene koji najvjerojatnije mogu završiti prenošenjem cijepnog soja. Osim toga, može biti potrebno istražiti prenošenje na neciljne životinjske vrste koje bi mogle biti vrlo podložne živom cijepnom soju. Navode se procjena broja prenošenja sa životinje na životinju do kojeg će vjerojatno doći u uobičajenim uvjetima uporabe i potencijalne posljedice.

2. Širenje u tijelu cijepljene životinje

Izmet, mokraću, mlijeko, jaja, izlučevine iz usta i nosa te druge izlučevine potrebno je ispitati na prisutnost organizma, ako je to prikladno. Osim toga, moguća je potreba za provođenje studija o širenju cijepnog soja u tijelu, uz posvećivanje posebne pozornosti na predilekcijska mjesta za umnažanje organizma. U slučaju živih cjepiva za zoonoze u smislu Direktive 2003/99/EZ Europskog parlamenta i Vijeća koja će se primijeniti na životinje koje se koriste za proizvodnju hrane, pri provedbi tih studija posebno se uzima u obzir postojanost organizma na mjestu uboda.

3. Povećanje virulencije

Povećanje ili povratak virulencije istražuje se na temelju matičnog cijepnog soja. Ako matični cijepni soj nije dostupan u dostatnoj količini, tada se istražuje cijepni soj s najnižom pasažom korišten za proizvodnju. Potrebno je opravdati uporabu druge mogućnosti pasaže. Inicijalno se cijepljenje provodi putem i načinom primjene za koji je najvjerojatnije da će dovesti do povećanja virulencije indikativnog za povratak na virulenciju. Serijske pasaže u ciljnim se životinjama odvijaju kroz pet skupina životinja, osim ako se opravda uporaba više pasaža ili ako organizam iz ispitivane životinje iščezne ranije. Ako se organizam ne uspije primjereno umnažati, na ciljnoj vrsti provodi se koliko je god moguće više pasaža.

4. Biološka svojstva cijepnog soja

Moguća je potreba za drugim ispitivanjima kojima bi se na najprecizniji mogući način odredila intrinzična biološka svojstva cijepnog soja (npr. neurotropizam).

Za cjepiva koja sadržavaju žive genetski modificirane organizme, ako je proizvod stranog gena ugrađen u soj kao građevni protein, potrebno je razmotriti rizik od promjene tropizma ili virulencije soja i, prema potrebi, provesti posebna ispitivanja.

5. Rekombinacija ili genomska preraspodjela sojeva

Procjenjuje se vjerojatnost rekombinacije ili genomske preraspodjele s terenskim ili drugim sojevima i razmatraju se posljedice tih procesa.

7. Sigurnost korisnika

Ovaj odjeljak uključuje raspravu o učincima koji su ustanovljeni u dijelovima od III.b.3.A. do III.b.3.B., koji te učinke povezuju s vrstom i trajanjem izlaganja ljudi proizvodu, radi formuliranja primjerenih upozorenja za korisnike i ostalih mjera upravljanja rizikom.

Sigurnost korisnika razmatra se u skladu s relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija.

8. Međudjelovanja

Ako u sažetku opisa svojstava proizvoda postoji izjava o podudarnosti s ostalim veterinarsko-medicinskim proizvodima, potrebno je istražiti neškodljivost spoja. Opisuju se i sva druga poznata međudjelovanja s veterinarsko-medicinskim proizvodima.

III.b.3.C. **Klinička ispitivanja**

Osim ako je drukčije opravdano, rezultati pretkliničkih ispitivanja trebaju biti nadopunjeni podacima iz kliničkih ispitivanja, uporabom serija koje su reprezentativne za postupak proizvodnje opisan u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet. U istim kliničkim ispitivanjima mogu biti istraženi i neškodljivost i djelotvornost.

III.b.3.D. **Procjena rizika za okoliš**

1. Procjena rizika za okoliš provodi se radi procjene mogućih štetnih učinaka koje uporaba veterinarsko-medicinskog proizvoda može uzrokovati za okoliš i radi utvrđivanja rizika od takvih učinaka. U procjeni se navode i sve mjere opreza koje mogu biti potrebne za smanjenje tog rizika.

2. Ta procjena sastoji se od dvije faze. Prva faza procjene obavlja se uvijek. Pojedinosti o procjeni pružaju se u skladu sa smjernicama koje objavljuje Agencija. U njoj se navodi potencijalno izlaganje okoliša proizvodu i razina rizika povezanog sa svakim takvim izlaganjem uzimajući u obzir posebno sljedeće stavke:

(a) ciljne životinjske vrste i predloženi način uporabe;

(b) put i način primjene proizvoda, a posebno količinu u kojoj bi proizvod mogao izravno ući u ekosustav;

(c) moguće izlučivanje ili lučenje proizvoda i njegovih djelatnih tvari u okoliš preko liječenih životinja, postojanost u tim izlučevinama;

(d) zbrinjavanje neupotrijebljenih ili otpadnih proizvoda.

3. U slučaju živih cijepnih sojeva koji mogu biti zoonotske prirode procjenjuje se rizik za ljude.

4. Ako zaključci iz prve faze ukazuju na mogući značajan rizik proizvoda za okoliš, podnositelj zahtjeva nastavlja s drugom fazom i procjenjuje potencijalne rizike koje bi veterinarsko-medicinski proizvod mogao predstavljati za okoliš. Prema potrebi provode se dodatna ispitivanja o utjecaju proizvoda (tlo, voda, zrak, vodeni sustavi i organizmi koji ne pripadaju ciljnoj skupini).

5. Za cjepiva na bazi DNK posebno je pitanje sigurnosti mogući rizik od migracije DNK na spolno tkivo i potencijalni prijenos DNK u zametne stanice cijepljenih ženki i mužjaka te potencijalni prijenos na potomstvo. Podnositelj zahtjeva procjenjuje i objašnjava moguće rizike koje bi takvi imunološki veterinarsko-medicinski proizvodi mogli predstavljati za ljudsko zdravlje i okoliš (uključujući biljke i životinje). Ako se identificiraju mogući rizici, provode se istraživanja učinka cjepiva ovisno o njegovoj uporabi za kućne ljubimce ili životinje koje se upotrebljavaju za proizvodnju hrane kako bi se dobile informacije o njima.

III.b.3.E. **Procjena potrebna za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje**

1. U slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju genetski modificirane organizme (GMO) ili se od njih sastoje, zahtjev treba biti popraćen dokumentima koji se zahtijevaju na temelju članka 2. i dijela C Direktive 2001/18/EZ te posebnih smjernica u vezi s GMO-om.

2. Potrebno je precizno procijeniti potencijalne štetne učinke na ljudsko zdravlje i okoliš u pojedinom slučaju, do kojih može doći prijenosom gena iz genetski modificiranih organizama na druge organizme ili koji mogu proizaći iz genetskih modifikacija. Cilj je takve procjene rizika za okoliš identificirati i ocijeniti potencijalne izravne i neizravne, trenutne ili odgođene štetne učinke genetski modificiranih organizama na ljudsko zdravlje i okoliš (uključujući biljke i životinje) i ona se provodi u skladu s načelima iz Priloga II. Direktivi 2001/18/EZ.

III.b.3.F. **Ispitivanja na rezidue koja treba uvrstiti u pretklinička ispitivanja**

1. Za imunološke veterinarsko-medicinske proizvode najčešće nije nužno provesti ispitivanje na rezidue.

2. Ako se antibiotici, adjuvansi, konzervansi ili bilo koje druge pomoćne tvari upotrebljavaju u proizvodnji imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda namijenjenih za životinje koje se koriste za proizvodnju hrane i/ili ako su oni uključeni u konačnu formulaciju, potrebno je razmotriti mogućnost izlaganja potrošača reziduama u prehrambenim proizvodima dobivenima od tretiranih životinja i usklađenost sa zakonodavstvom o NDK-u. Potrebno je riješiti implikacije u pogledu sigurnosti potrošača koje proizlaze iz potencijalne prisutnosti tih tvari u gotovom proizvodu.

3. U slučaju živih cjepiva za već poznate zoonotske bolesti možda će uz ispitivanja širenja biti potrebno utvrđivanje rezidualnih organizama cjepiva na mjestu ubrizgavanja. Ako je to nužno, istražuju se učinci takvih rezidua.

4. Podnosi se prijedlog razdoblja karencije, a o njegovoj adekvatnosti raspravlja se u vezi sa svim provedenim ispitivanjima na rezidue.

III.b.4. ***Dio 4.: Dokumentacija o djelotvornosti (pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja)***

III.b.4.A. **Opći zahtjevi**

1. Moraju se poštovati sljedeći opći zahtjevi:

   (a) ispitivanja djelotvornosti moraju biti u skladu s općim zahtjevima Europske farmakopeje. Odstupanja se moraju obrazložiti;

   (b) istraživač mora definirati primarni parametar na temelju kojeg se određuje djelotvornost pri osmišljavanju ispitivanja i ne smije ga promijeniti do dovršetka ispitivanja;

   (c) planirana statistička analiza mora se detaljno opisati u protokolima ispitivanja;

   (d) izbor antigena ili cijepnih sojeva opravdava se na temelju epizootioloških podataka;

   (e) ispitivanja djelotvornosti provedena u laboratoriju moraju biti kontrolirana ispitivanja koja uključuju neliječene kontrolne životinje, osim ako to nije opravdano zbog dobrobiti životinja, a djelotvornost se može dokazati na neki drugi način.

2. Općenito, pretklinička ispitivanja moraju se poduprijeti ispitivanjima provedenima u terenskim uvjetima.

   Ako pretklinička ispitivanja u potpunosti podupiru tvrdnje iz sažetka opisa svojstava proizvoda, nisu potrebna ispitivanja provedena u terenskim uvjetima.

   Osim ako je drukčije opravdano, rezultati pretkliničkih ispitivanja trebaju biti nadopunjeni podacima iz kliničkih ispitivanja, uporabom serija koje su reprezentativne za postupak proizvodnje opisan u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet. U istim kliničkim ispitivanjima mogu biti istraženi i neškodljivost i djelotvornost.

3. Sva ispitivanja potrebno je dovoljno detaljno opisati kako bi ih nadležna tijela mogla pravilno procijeniti. Potrebno je dokazati valjanost svih tehnika koje su primijenjene u ispitivanju.

4. Izvješćuje se o svim dobivenim rezultatima, bili oni povoljni ili nepovoljni:

(a) djelotvornost imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda dokazuje se za svaku kategoriju ciljnih životinjskih vrsta za koje je preporučena njegova uporaba, za svaki preporučeni put i način primjene te uporabom predloženog rasporeda primjene. Osim ako je drukčije opravdano, pojava i trajanje imunosti utvrđuju se i potkrepljuju podacima iz ispitivanja;

(b) potrebno je na odgovarajući način procijeniti utjecaj protutijela pasivno stečenih od majke na djelotvornost cjepiva kada se primjenjuju kod životinja u dobi u kojoj je imunitet stečen od majke još prisutan, ako je to primjenjivo;

(c) potrebno je dokazati učinkovitost svake komponente multivalentnih i kombiniranih imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda. Ako se proizvod preporučuje za primjenu u kombinaciji s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodom ili u isto vrijeme kao on, potrebno je dokazati djelotvornost kombinacije odgovarajućim ispitivanjima. Opisuju se sva druga poznata međudjelovanja sa svim drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima;

(d) kad god proizvod čini dio programa cijepljenja koji preporučuje podnositelj zahtjeva, potrebno je dokazati potičući ili pojačavajući učinak ili doprinos veterinarskog imunološkog proizvoda učinkovitosti programa kao cjeline;

(e) doza koja se treba koristiti je količina proizvoda koja se preporučuje za uporabu, a serija koja se koristi za ispitivanje djelotvornosti uzima se iz serije ili serija koje se dobivaju u skladu s procesom proizvodnje opisanim u dijelu 2. zahtjeva;

(f) za dijagnostičke imunološke veterinarsko-medicinske proizvode koji se primjenjuju na životinjama podnositelj zahtjeva treba naznačiti kako se trebaju tumačiti reakcije na proizvod;

(g) za cjepiva namijenjena razlikovanju između cijepljenih i zaraženih životinja (cjepiva markeri), ako se tvrdnja o djelotvornosti oslanja na *in vitro* dijagnostičke testove, potrebno je osigurati dovoljno podataka o dijagnostičkim testovima kako bi se omogućila primjerena procjena tvrdnji koje se odnose na značajke markera.

III.b.4.B. **Pretklinička ispitivanja**

1. U načelu se dokazivanje djelotvornosti poduzima u dobro kontroliranim laboratorijskim uvjetima inficiranjem nakon primjene imunološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda na ciljnoj životinji u preporučenim uvjetima uporabe. Koliko god je to moguće, uvjeti pod kojima se provodi inficiranje trebaju odražavati prirodne uvjete zaraze. Potrebno je dostaviti pojedinosti o soju za inficiranje i njegovu značaju.

2. Za živa cjepiva proizvod koji se upotrebljava za ispitivanje djelotvornosti uzima se iz serije ili serija koje sadržavaju minimalan titar ili potenciju. Za ostale proizvode upotrebljava se proizvod iz serija koje sadržavaju minimalni aktivni sadržaj ili potenciju koja je očekivana na kraju razdoblja valjanosti, osim ako je drukčije opravdano.

3. Ako je to moguće, potrebno je specificirati i dokumentirati imunosni mehanizam (stanični/humoralni, lokalni/opći razredi imunoglobulina) koji se aktivira nakon što se imunološki veterinarsko-medicinski proizvod primijeni preporučenim putem primjene na ciljnim životinjama.

4. Za sva je pretklinička ispitivanja potrebno osigurati sljedeće:

(a) sažetak;

(b) izjavu o primjeni dobre laboratorijske prakse za pretklinička ispitivanja, ako je primjenjivo;

(c) naziv tijela koje je provelo ispitivanja;

(d) detaljni protokol pokusa u kojem se daje opis korištenih metoda, uređaja i materijala, pojedinosti poput vrste ili pasmine životinja, kategorije životinja, mjesta nabavljanja, njihovih identifikacijskih podataka i broja, uvjeta pod kojima su bile smještene i hranjene (među ostalim, jesu li te životinje bile nezaražene bilo kojim specificiranim patogenim organizmima i/ili specificiranim protutijelima, prirodu i količinu bilo kojih dodataka koji se nalaze u hrani za životinje), doze, puta, programa i datuma primjene, opisa i opravdanja za korištene statističke metode;

(e) u slučaju kontrolnih životinja, jesu li primile placebo ili nisu uopće liječene;

(f) u slučaju liječenih životinja i ako je to primjereno, jesu li primile ispitni proizvod ili neki drugi proizvod odobren u Uniji;

(g) sva općenita i pojedinačna zapažanja i dobivene rezultate (sa srednjim vrijednostima i standardnim odstupanjima), bili oni povoljni ili nepovoljni. Podaci se trebaju dostatno detaljno opisati kako bi se osiguralo da rezultati budu kritički procijenjeni neovisno o tome kako ih je protumačio autor. Neobrađeni se podaci prikazuju u tabličnom obliku. Uz objašnjenja i ilustracije, rezultati mogu biti popraćeni reprodukcijama zapisa, fotomikrografima itd.;

(h) prirodu, učestalost i trajanje zapaženih nepoželjnih reakcija;

(i) broj životinja koje su prerano povučene iz ispitivanja i razloge za takvo povlačenje;

(j) statističke analize rezultata, ako to zahtijeva program ispitivanja, te razlike među podacima;

(k) pojavu i tijek svih bolesti do kojih je došlo tijekom ispitivanja;

(l) sve pojedinosti koje se odnose na veterinarsko-medicinske proizvode (osim proizvoda koji je podvrgnut ispitivanju) čija je primjena bila nužna tijekom trajanja ispitivanja;

(m) sva ostala opažanja i odstupanja od protokola i mogući učinak na rezultate;

(n) objektivnu raspravu o dobivenim rezultatima iz koje slijede zaključci o neškodljivosti i djelotvornosti proizvoda.

III.b.4.C. **Klinička ispitivanja**

1. Osim ako je drukčije opravdano, rezultati pretkliničkih ispitivanja trebaju biti nadopunjeni podacima iz terenskih ispitivanja, uporabom serija koje su reprezentativne za postupak proizvodnje opisan u zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet. U istom terenskom ispitivanju mogu se istražiti i neškodljivost i djelotvornost.

2. Ako se pretkliničkim ispitivanjima ne može potkrijepiti djelotvornost, moguće je prihvatiti samo rezultate terenskih ispitivanja.

3. Podaci koji se odnose na terenska ispitivanja trebaju biti dostatno detaljni kako bi se osiguralo donošenje objektivne procjene. Oni uključuju sljedeće:

(a) sažetak;

(b) izjavu o primjeni dobre kliničke prakse;

(c) naziv, adresu, funkciju i kvalifikacije glavnog istraživača;

(d) mjesto i datum primjene, kôd identiteta koji se može povezati s imenom i adresom vlasnika životinje;

(e) pojedinosti o protokolu ispitivanja u kojem se daje opis korištenih načina, uređaja i materijala, pojedinosti poput puta i načina primjene, rasporeda primjene, doze, kategorije životinja, trajanja promatranja, serološke reakcije i svih ostalih ispitivanja koja su se provela na životinjama nakon primjene;

(f) u slučaju kontrolnih životinja, jesu li primile placebo, konkurentni proizvod ili nisu bile liječene;

(g) identifikaciju liječenih i kontrolnih životinja (skupnu ili pojedinačnu, ovisno o slučaju) poput vrste, pasmine ili sojeva, dobi, težine, spola, fiziološkog statusa;

(h) kratak opis načina uzgoja i hranjenja, naznačujući prirodu i količinu bilo kojih dodataka hrani za životinje;

(i) sve pojedinosti o zapažanjima, performansama i rezultatima (sa srednjim vrijednostima i standardnim devijacijama); pojedinačni podaci naznačuju se kada su pretrage i mjerenja provedeni na pojedinačnim životinjama;

(j) statističke analize rezultata, ako to zahtijeva program ispitivanja, te razlike među podacima;

(k) sva zapažanja i rezultate ispitivanja, bili oni povoljni ili nepovoljni, s cjelovitom izjavom o zapažanjima i rezultatima objektivnih ispitivanja aktivnosti potrebnih za procjenu proizvoda; korištene tehnike moraju se specificirati i mora se objasniti značaj bilo kakvih varijacija rezultata;

(l) učinak na proizvodnost životinja;

(m) broj životinja koje su prerano povučene iz ispitivanja i razloge za takvo povlačenje;

(n) prirodu, učestalost i trajanje zapaženih nepoželjnih reakcija;

(o) pojavu i tijek svih bolesti do kojih je došlo tijekom ispitivanja;

(p) sve pojedinosti koje se odnose na veterinarsko-medicinske proizvode (osim proizvoda koji je podvrgnut ispitivanju) čija je primjena bila nužna prije ili tijekom trajanja ispitivanja proizvoda ili tijekom razdoblja proučavanja; pojedinosti o bilo kakvim zapaženim međudjelovanjima;

(q) sva ostala opažanja i odstupanja za protokol i mogući učinak na rezultate;

(r) objektivnu raspravu o dobivenim rezultatima iz koje slijede zaključci o neškodljivosti i djelotvornosti proizvoda.

ODJELJAK IV.

UVJETI ZA POSEBNE ZAHTJEVE ZA IZDAVANJE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

IV.1. Zahtjevi za generičke veterinarsko-medicinske proizvode

IV.1.1. Zahtjevi koji se temelje na članku 18. (generički veterinarsko-medicinski proizvodi) sadržavaju podatke koji se navode u odjeljku II. dijelovima 1. i 2. ovog Priloga. Ako je potrebno, uključuje se procjena rizika za okoliš u skladu s člankom 18. stavkom 7. Osim toga, dokumentacija mora sadržavati podatke kojima se dokazuje da proizvod ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari i isti farmaceutski oblik kao referentni proizvod; i podatke kojima se dokazuje bioekvivalencija referentnom proizvodu ili opravdanje zašto studije nisu izvedene u skladu s propisanim smjernicama. Svi oralni farmaceutski oblici s neposrednim otpuštanjem smatraju se istim farmaceutskim oblikom.

Za biološke (uključujući imunološke) veterinarsko-medicinske proizvode standardni generički pristup u načelu se ne smatra prikladnim te je potrebno primijeniti hibridni pristup (vidjeti dio IV.2.).

IV.1.2. Za generičke veterinarsko-medicinske proizvode u kritičkim izvješćima stručnjaka o neškodljivosti i djelotvornosti stavlja se poseban naglasak na sljedeće elemente:

(a) utemeljenost tvrdnje o bioekvivalenciji;

(b) sažetak nečistoća prisutnih u serijama djelatnih tvari i nečistoća u gotovom proizvodu (i, ako je to relevantno, proizvode raspadanja koji se pojavljuju tijekom čuvanja) zajedno s procjenom tih nečistoća;

(c) evaluaciju ispitivanja bioekvivalencije ili druge informacije kojima se može potkrijepiti tvrdnja o bioekvivalenciji u skladu s relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija;

(d) sve dodatne podatke radi prikazivanja jednakovrijednosti svojstava neškodljivosti i djelotvornosti različitih soli, estera ili derivata odobrene djelatne tvari;

(e) preispitivanje procjene sigurnosnog rizika za korisnika usmjereno na razlike među generičkim i referentnim veterinarsko-medicinskim proizvodima (na primjer, sastav pomoćnih tvari);

(f) preispitivanje procjene rizika za okoliš, prema potrebi.

IV.1.3. Za zahtjev za generičke veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju antimikrobno sredstvo potrebno je navesti informacije o razini rezistencije u skladu s bibliografskim podacima.

IV.1.4. Za generički veterinarsko-medicinski proizvod koji sadržava antiparazitsko sredstvo potrebno je navesti informacije o razini rezistencije u skladu s bibliografskim podacima.

IV.1.5. Za generičke veterinarsko-medicinske proizvode namijenjene za put primjene u mišić, potkožno ili transdermalno, potrebno je osigurati sljedeće dodatne podatke:

(a) dokaz jednakovrijedne ili različite deplecije rezidua na mjestu primjene, što može biti potkrijepljeno odgovarajućim studijama o depleciji rezidua;

(b) dokaz da je ciljna životinja dobro podnijela proizvod na mjestu primjene, što može biti potkrijepljeno odgovarajućim studijama o tome kako ciljne životinje podnose proizvod.

IV.2. **Zahtjevi za hibridne veterinarsko-medicinske proizvode**

IV.2.1. Zahtjevi koji se temelje na članku 19. (hibridni veterinarsko-medicinski proizvodi) odnose se na veterinarsko-medicinske proizvode koji su slični referentnom veterinarsko-medicinskom proizvodu, ali koji ne ispunjavaju uvjete definicije generičkog veterinarsko-medicinskog proizvoda.

IV.2.2. Za takve se zahtjeve dostavljaju sljedeće informacije:

(a) svi podaci iz odjeljka II. ili III., kako je prikladno, dijelova 1. i 2. ovog Priloga;

(b) za dijelove 3. i 4. dokumentacije hibridni zahtjevi mogu se djelomično oslanjati na rezultate odgovarajućih ispitivanja neškodljivosti, ispitivanja na rezidue, pretkliničkih ispitivanja i kliničkih ispitivanja već odobrenog referentnog veterinarsko-medicinskog proizvoda, a djelomično na nove podatke. Novi podaci uključuju procjenu sigurnosnog rizika za korisnika i procjenu rizika za okoliš u skladu s člankom 18. stavkom 7., ako je primjenjivo. Osim toga, za relevantne proizvode (na primjer, antimikrobna sredstva, antiparazitici) razmatra se rizik od razvoja rezistencije, ako je primjenjivo.

IV.2.3. Za biološke (uključujući imunološke) veterinarsko-medicinske proizvode provodi se sveobuhvatno preispitivanje usporedivosti koje se odnosi na kakvoću, neškodljivost i djelotvornost.

IV.2.4. Kada se upućuje na podatke o drugom odobrenom veterinarsko-medicinskom proizvodu, navodi se obrazloženje o uporabi i relevantnosti tih podataka za novi proizvod.

IV.2.5. Količina novih podataka potrebnih za podupiranje neškodljivosti i djelotvornosti ovisi o specifičnim svojstvima pojedinog novog proizvoda i njegovim razlikama od referentnog veterinarsko-medicinskog proizvoda te se ona utvrđuje za svaki pojedini slučaj. Navode se novi pretklinički i klinički podaci o novom proizvodu za sve aspekte u kojima ne postoji relevantan oslonac kod referentnog veterinarsko-medicinskog proizvoda.

IV.2.6. Ako se nova ispitivanja provode na serijama referentnog veterinarsko-medicinskog proizvoda koji je odobren u trećoj zemlji, podnositelj zahtjeva mora dokazati da je referentni veterinarsko-medicinski proizvod odobren u skladu sa zahtjevima koji su jednakovrijedni zahtjevima Unije te da su proizvodi dovoljno slični da se mogu zamijeniti jedan drugim u pretkliničkim ili kliničkim ispitivanjima.

IV.3. **Zahtjevi za kombinirane veterinarsko-medicinske proizvode**

IV.3.1. Zahtjev za proizvod s fiksnom kombinacijom s pojedinačnim djelatnim tvarima koje su već bile predmet odobrenja za stavljanje u promet veterinarsko-medicinskog proizvoda u EGP-u podnosi se u skladu s člankom 20.

Fiksni kombinirani proizvod koji sadržava barem jednu novu djelatnu tvar koja još nije odobrena za veterinarsko-medicinski proizvod u EGP-u prijavljuje se u skladu s člankom 8.

IV.3.2. Uz zahtjeve koji se dostavljaju u skladu s člankom 20. prilaže se cjelokupna dokumentacija s dijelovima 1., 2., 3. i 4.

IV.3.3. Navodi se znanstveno prihvatljivo obrazloženje na temelju valjanih terapijskih načela za kombiniranje djelatnih tvari, uključujući kliničke podatke, u kojem se dokazuje nužnost i doprinos svih djelatnih tvari u trenutku liječenja.

IV.3.4. Općenito, za fiksni kombinirani proizvod navode se svi podaci o neškodljivosti i djelotvornosti, a za pojedine djelatne tvari nisu potrebni podaci o neškodljivosti i djelotvornosti, osim za obrazloženje njihovih pojedinačnih farmakoloških svojstava.

IV.3.5. Ako su podnositelju zahtjeva dostupni dovoljno detaljni podaci o neškodljivosti i djelotvornosti pojedine poznate djelatne tvari, ti se podaci mogu navesti kako bi se isključila potreba dostavljanja nekih ispitivanja s fiksnom kombinacijom ili kako bi se dodale relevantne informacije. U tom je slučaju potrebno istražiti i moguću interakciju djelatnih tvari.

IV.3.6. Potrebno je provesti procjenu sigurnosti za korisnika, procjenu rizika za okoliš, studije o depleciji rezidua i klinička ispitivanja s fiksnim kombiniranim proizvodom.

IV.3.7. Potrebno je navesti ispitivanje neškodljivosti konačne formulacije za ciljnu životinju, osim ako je njegovo izostavljanje opravdano.

IV.4. **Zahtjevi koji se temelje na informiranom pristanku**

IV.4.1. Zahtjevi koji se temelje na članku 21. odnose se na proizvode identičnog sastava, farmaceutskog oblika i proizvodnog procesa (uključujući sirovine i ishodišne materijale, parametre procesa i proizvodna postrojenja) kao već odobreni veterinarsko-medicinski proizvodi.

IV.4.2. Dokumentacija takvih zahtjeva uključuje samo podatke za dijelove 1.A i 1.B, kako je opisano u Prilogu I. (točkama od 1. do 6.4.), pod uvjetom da je nositelj odobrenja za stavljanje u promet za već odobreni veterinarsko-medicinski proizvod dao podnositelju zahtjeva svoj pisani pristanak za upućivanje na sadržaj dijelova 1.C, 2., 3. i 4. dokumentacije tog proizvoda. U tom slučaju nema potrebe ni za podnošenjem kritičkih izvješća stručnjaka o kakvoći, neškodljivosti i djelotvornosti. Podnositelj zahtjeva mora dostaviti dokaz o pisanom pristanku uz zahtjev.

IV.5. **Zahtjevi koji se temelje na bibliografskim podacima**

IV.5.1. Za veterinarsko-medicinske proizvode čije su djelatne tvari bile u provjerenoj veterinarskoj uporabi kako je navedeno u članku 22., s poznatom djelotvornošću i prihvatljivom razinom neškodljivosti, primjenjuju se sljedeća posebna pravila.

IV.5.2. Prilaže se cjelokupna dokumentacija (s dijelovima 1., 2., 3. i 4.). Podnositelj zahtjeva podnosi dijelove 1. i 2. kako je opisano u ovom Prilogu. Za dijelove 3. i 4. dostavlja se detaljna znanstvena bibliografija zajedno s informacijama kojima se dokazuje odgovarajuće povezivanje bibliografskih upućivanja i veterinarsko-medicinskog proizvoda kako bi se riješilo pitanje neškodljivosti i djelotvornosti. Uz bibliografske podatke možda će biti potrebno priložiti dokumentaciju specifičnu za proizvod, na primjer, procjene sigurnosti za korisnika i rizika za okoliš ili podatke o ispitivanju na rezidue kako bi se opravdala predložena razdoblja karencije.

IV.5.3. Posebna pravila iz dijelova od IV.5.3.1. do IV.5.3.12. primjenjuju se kako bi se dokazala provjerena veterinarska uporaba.

IV.5.3.1. Kako bi se utvrdila provjerena veterinarsko-medicinska uporaba sastojaka veterinarsko-medicinskih proizvoda, uzimaju se u obzir sljedeći čimbenici:

(a) vrijeme tijekom kojeg se djelatna tvar redovito primjenjivala na ciljnu vrstu predloženim putem primjene i režimom doziranja;

(b) kvantitativni aspekti uporabe djelatne (djelatnih) tvari, uzimajući u obzir opseg u kojem su tvari upotrebljavane u praksi i zemljopisni opseg uporabe;

(c) razina znanstvenog interesa za korištenje djelatne (djelatnih) tvari (što je vidljivo iz objavljene znanstvene literature);

(d) usklađenost znanstvenih procjena.

IV.5.3.2. Moguće je da su za dokazivanje provjerene veterinarske uporabe različitih djelatnih tvari potrebna različita razdoblja. U svakom slučaju razdoblje koje je potrebno za dokazivanje provjerene veterinarske uporabe sastojka proizvoda ne smije biti manje od deset godina od prve sustavne i dokumentirane uporabe te tvari kao veterinarsko-medicinskog proizvoda u Uniji.

IV.5.3.3. Veterinarska uporaba ne znači isključivo uporaba u obliku odobrenog veterinarsko-medicinskog proizvoda. Provjerena veterinarska uporaba odnosi se na uporabu u određenu terapijsku svrhu kod ciljne vrste.

IV.5.3.4. Ako se tvar koja se provjereno upotrebljava predlaže za potpuno nove terapijske indikacije, nije dovoljno upućivanje samo na provjerenu veterinarsku uporabu. Potrebno je dostaviti dodatne podatke o novoj terapijskoj indikaciji zajedno s odgovarajućim ispitivanjima neškodljivosti i ispitivanjima na rezidue te pretkliničkim i kliničkim podacima te u tom slučaju nije moguće podnošenje zahtjeva na temelju članka 21.

IV.5.3.5. Objavljena dokumentacija koju dostavlja podnositelj zahtjeva mora biti dostupna javnosti i mora je objaviti pouzdani izvor, po mogućnosti s recenzijom stručnjaka.

IV.5.3.6. Dokumentacija mora sadržavati dovoljno pojedinosti za neovisnu procjenu.

IV.5.3.7. Dokumentacija mora obuhvaćati sve aspekte procjene neškodljivosti i/ili djelotvornosti proizvoda za predloženu indikaciju kod ciljne vrste životinja uporabom predloženog puta primjene i režima doziranja. Dokumentacija mora uključivati ili upućivati na pregled relevantne literature, uzimajući u obzir studije prije i nakon stavljanja u promet i objavljenu znanstvenu literaturu koja se odnosi na iskustvo u obliku epidemioloških studija, a posebno komparativnih epidemioloških studija.

IV.5.3.8. Potrebno je dostaviti svu dokumentaciju, i povoljnu i nepovoljnu. U pogledu odredaba o provjerenoj veterinarskoj uporabi posebno je nužno razjasniti da bibliografsko upućivanje na ostale izvore dokaza (studije nakon stavljanja u promet, epidemiološke studije itd.), a ne samo podaci povezani s ispitivanjima, mogu služiti kao valjani dokaz neškodljivosti i djelotvornosti proizvoda ako podnositelj zahtjeva na zadovoljavajući način objasni i opravda uporabu tih izvora dokaza.

IV.5.3.9. Javna izvješća o procjeni ili sažeci o slobodi informacija ne mogu se smatrati dostatnim informacijama, osim izvješća o procjeni koje objavljuje Agencija nakon evaluacije zahtjeva za utvrđivanje najveće dopuštene količine rezidua, koje se može upotrebljavati na odgovarajući način kao literatura, posebno za ispitivanja neškodljivosti.

IV.5.3.10. Potrebno je obratiti posebnu pozornost na bilo kakvu izostavljenu informaciju i potrebno je opravdati zašto je moguće odobriti prihvatljivu razinu neškodljivosti i/ili djelotvornosti iako neke informacije nedostaju.

IV.5.3.11. Kritičkim izvješćima stručnjaka koja se odnose na neškodljivost i djelotvornost mora se objasniti važnost svih dostavljenih podataka koji se odnose na proizvod različit od proizvoda namijenjenog stavljanju u promet. Potrebno je ocijeniti može li se proizvod iz literature smatrati dovoljno ili znanstveno sličnim proizvodu za koji je zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnesen unatoč postojećim razlikama.

IV.5.3.12. Iskustvo nakon stavljanja u promet stečeno na temelju drugih proizvoda koji sadržavaju iste sastojke posebno je važno, a podnositelj zahtjeva tome treba posvetiti posebnu pozornost.

IV.6. **Zahtjevi za ograničena tržišta**

IV.6.1. Odobrenje za stavljanje u promet može se izdati za ograničeno tržište ako ne postoje sveobuhvatni podaci o neškodljivosti i/ili djelotvornosti kada, kako je predviđeno člankom 23., podnositelj zahtjeva dokaže da je proizvod namijenjen za uporabu na ograničenom tržištu i da je korist dostupnosti novog proizvoda veća od rizika povezanog s izostavljanjem nekih podataka o neškodljivosti ili djelotvornosti koji su potrebni u skladu s ovim Prilogom.

IV.6.2. Za takve zahtjeve podnositelj zahtjeva podnosi dijelove 1. i 2. kako je opisano u ovom Prilogu.

IV.6.3. U dijelovima 3. i 4. mogu se izostaviti neki podaci o neškodljivosti ili djelotvornosti koji su potrebni u skladu s ovim Prilogom. U vezi s opsegom podataka o neškodljivosti i djelotvornosti koji se mogu izostaviti uzimaju se u obzir relevantne smjernice koje objavljuje Agencija.

IV.7. **Zahtjevi u iznimnim okolnostima**

IV.7.1. Uiznimnim okolnostima povezanima sa zdravljem životinja ili javnim zdravljem može se izdati odobrenje za stavljanje u promet veterinarsko-medicinskog proizvoda u skladu s člankom 25., podložno određenim posebnim obvezama, uvjetima i/ili ograničenjima.

IV.7.2. Za takve zahtjeve podnositelj zahtjeva dostavlja dio 1. kako je opisano u ovom Prilogu zajedno s obrazloženjem zašto je korist od neposredne dostupnosti dotičnog veterinarsko-medicinskog proizvoda na tržištu veća od rizika koji proizlazi iz činjenice da nije dostavljena određena dokumentacija o kakvoći, neškodljivosti ili djelotvornosti.

IV.7.3. U dijelovima 2., 3. i 4. mogu se izostaviti određeni podaci o kakvoći, neškodljivosti ili djelotvornosti koji su potrebni u skladu s ovim Prilogom ako podnositelj zahtjeva dokaže da nije moguće dostaviti te podatke u trenutku podnošenja zahtjeva. Za identifikaciju ključnih uvjeta za sve takve zahtjeve uzimaju se u obzir relevantne smjernice koje objavljuje Agencija.

IV.7.4. Ispitivanja nakon dobivanja odobrenja mogu se zahtijevati u sklopu uvjeta za odobrenje za stavljanje u promet te ih je potrebno osmisliti, provesti, analizirati i predstaviti u skladu s općim načelima za ispitivanja kakvoće, neškodljivosti i djelotvornosti utvrđenima u ovom Prilogu, kao i relevantnim smjernicama, ako je primjenjivo ovisno o pitanju na koje se ispitivanje odnosi.

ODJELJAK V.

UVJETI ZA IZDAVANJE ZAHTJEVA ZA ODOBRENJE ZA STAVLJANJE U PROMET POJEDINIH VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

U ovom se odjeljku utvrđuju posebni zahtjevi za identificirane veterinarsko-medicinske proizvode povezani s prirodom djelatnih tvari koje se u njima nalaze.

V.1. **Veterinarsko-medicinski proizvodi namijenjeni novim terapijama**

V.1.1. **Opći zahtjevi**

V.1.1.1. Ovisno o djelatnoj tvari i načinu djelovanja, veterinarsko-medicinski proizvod namijenjen novim terapijama može se ubrajati u jednu od triju kategorija proizvoda:

(a) veterinarsko-medicinske proizvode osim bioloških veterinarsko-medicinskih proizvoda;

(b) biološke veterinarsko-medicinske proizvode osim imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda;

(c) imunološke veterinarsko-medicinske proizvode.

V.1.1.2. Općenito, zahtjevi za odobrenje za stavljanje u promet veterinarsko-medicinskih proizvoda namijenjenih novim terapijama, kako je definirano u članku 4. stavku 43., moraju ispunjavati zahtjeve u pogledu formata i podataka iz odjeljka II. ili III. ovog Priloga ovisno o kategorizaciji nove terapije. Obično se dostavlja cjelokupna dokumentacija s dijelovima 1., 2., 3. i 4. u skladu sa zahtjevima iz odjeljka II. ili III. i relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija. Odstupanja od zahtjeva iz ovog Priloga moguća su ako su opravdana. Prema potrebi i uzimajući u obzir specifičnosti proizvoda namijenjenih novim terapijama, dodatni zahtjevi mogu se primjenjivati za određene vrste proizvoda.

V.1.1.3. Proizvodni procesi veterinarsko-medicinskih proizvoda namijenjenih novim terapijama moraju biti usklađeni s načelima dobre proizvođačke prakse, s izmjenama prema potrebi kako bi se odražavala posebnost tih proizvoda. Potrebno je osmisliti smjernice specifične za veterinarske proizvode namijenjene novim terapijama kako bi se na odgovarajući način odražavala posebnost njihova proizvodnog procesa.

V.1.1.4. Ovisno o posebnosti proizvoda namijenjenog novim terapijama, uporaba proizvoda potencijalno može biti povezana sa specifičnim rizicima. Te je rizike potrebno identificirati primjenom metodologije za profiliranje rizika kako bi se identificirali rizici koji proizlaze iz određenog proizvoda i čimbenici rizika koji doprinose tim rizicima. U tom kontekstu rizici su svi potencijalni nepoželjni učinci koji se mogu pripisati uporabi proizvoda namijenjenog novim terapijama i koji utječu na ciljnu populaciju i/ili korisnika, potrošača i/ili okoliš. Analiza rizika može se odnositi na cijeli razvoj. Čimbenici rizika koji se mogu razmatrati uključuju podrijetlo ishodišnog materijala (stanice itd.), način djelovanja na životinju (proliferacija, pokretanje imunološke reakcije, nepromjenjivost u tijelu itd.), razinu manipulacije stanica (na primjer, proizvodni proces), kombinaciju djelatne tvari s bioaktivnim molekulama ili strukturnim materijalima, opseg replikacijske sposobnosti virusa ili mikroorganizama koji se koriste *in vivo*, razinu integracije sljedova nukleinske kiseline ili gena u genomu, dugoročnu učinkovitost, rizik stvaranja tumora, neciljne učinke i način primjene ili korištenja.

V.1.1.5. Na temelju evaluacije informacija o identificiranim rizicima i čimbenicima rizika stvara se posebni profil svakog pojedinog rizika koji je povezan s određenim proizvodom i on se može upotrijebiti za određivanje i dokazivanje toga kako navedeni skup podataka osigurava nužnu kakvoću, neškodljivost i djelotvornost te je prikladan za podupiranje zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet, posebno za trenutačno nepoznate aspekte proizvoda namijenjenih novim terapijama.

V.1.1.6. Kako bi se riješili nedostaci ili dvojbe u vezi podataka u trenutku odobrenja proizvoda, može se razmotriti provedba mjera ili ispitivanja nakon dobivanja odobrenja za svaki pojedini slučaj. Kako bi se otkrili rani ili odgođeni znakovi nuspojava, kako bi se spriječile kliničke posljedice takvih nuspojava i kako bi se osiguralo pravovremeno liječenje te kako bi se dobile informacije o dugoročnoj neškodljivosti i djelotvornosti veterinarsko-medicinskih proizvoda namijenjenih novim terapijama, u planu upravljanja rizicima navode se mjere za osiguranje takvog naknadnog preispitivanja.

V.1.1.7. Za sve proizvode namijenjene novim terapijama, posebno one koji se smatraju područjem veterinarske medicine u nastajanju, preporučuje se pravovremeno zatražiti savjet Agencije prije predavanja dokumentacije zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet radi klasifikacije proizvoda, određivanja primjenjive strukture dokumentacije i dobivanja relevantnih informacija o dodatnom skupu podataka koji može biti potreban za osiguranje kakvoće, neškodljivosti i djelotvornosti.

V.1.2. **Zahtjevi u pogledu kakvoće**

V.1.2.1. Općenito, potrebno je dostaviti opis sastava, metode proizvodnje, dosljednosti proizvodnje, kontrola ishodišnih materijala, kontrola koje se provode tijekom proizvodnog procesa, ispitivanja gotovog proizvoda, uključujući provedbu ispitivanja aktivnosti ili kvantifikaciju djelatne tvari i podatke o stabilnosti.

V.1.2.2. Zahtjevi za podatke o proizvodnji i ispitivanju veterinarsko-medicinskih proizvoda namijenjenih novim terapijama koji su biološkog podrijetla i koji su klasificirani kao biološki proizvod ili imunološki proizvod općenito su usklađeni sa zahtjevima za biološke ili imunološke proizvode (kako je opisano u odjeljku III. ovog Priloga), uključujući nužno relevantno ispitivanje potencije. Mogu postojati slučajevi u kojima se primjenjuju dodatni zahtjevi, na primjer, stanice i vektorski geni.

V.1.2.3. Za veterinarsko-medicinske proizvode namijenjene novim terapijama koji se stvaraju kemijskom sintezom općenito se primjenjuju zahtjevi za podatke kao za veterinarsko-medicinske proizvode osim bioloških proizvoda (kako je opisano u odjeljku II. ovog Priloga). Mogu postojati slučajevi u kojima se primjenjuju dodatni zahtjevi, na primjer, relevantno ispitivanje potencije.

V.1.3. **Sigurnosni zahtjevi**

V.1.3.1. Ovisno o prirodi i namjeni proizvoda, mogu biti relevantni dodatni podaci za procjenu neškodljivosti za ciljnu životinju, korisnika, potrošača ili okoliš, u skladu s analizom rizika u pojedinom slučaju.

V.1.3.2. Kada bi tretirana životinja mogla postati genetski modificirani organizam, uzimaju se u obzir zahtjevi iz Direktive 2001/18/EZ. Iako se Direktiva 2001/18/EZ odnosi na gotove proizvode koji sadržavaju genetski modificirane organizme, ona je i dalje najbolji trenutačno dostupan tehnički vodič za navođenje potrebnih podataka. Konkretno, glavno je pitanje stopa integracije DNK u zametne stanice (i prijenos na potomstvo) ili potencijalni prijenos genetski modificiranih stanica na potomstvo. Napominje se i da to pitanje nije potpuno isto kada se odnosi na kućne ljubimce i životinje koje se koriste za proizvodnju hrane (ljudska potrošnja proizvoda koji sadržavaju genetski modificirane organizme).

V.1.3.3. Za tvari namijenjene integraciji u genom ili uređivanju genoma potrebno je provesti odgovarajuća ispitivanja za procjenu rizika od neciljnih modifikacija i/ili insercijske mutageneze.

V.1.4. **Zahtjevi djelotvornosti**

V.1.4.1. Zahtjevi za podatke o djelotvornosti prvenstveno se razlikuju ovisno o predviđenim indikacijama za uporabu kod ciljne vrste. Ovisno o kategorizaciji proizvoda namijenjenog novim terapijama i namjeravanoj uporabi kod ciljne vrste, na veterinarsko-medicinski proizvod namijenjen novim terapijama mogu se primjenjivati zahtjevi djelotvornosti iz odjeljka II. ili III.

V.1.4.2. Naznačene indikacije potrebno je potkrijepiti odgovarajućim podacima o ciljnoj vrsti.

V.1.5. **Posebni zahtjevi za podatke za posebne vrste proizvoda namijenjenih novim terapijama**

V.1.5.1. **Načela**

V.1.5.1.1. Uzimajući u obzir posebnosti proizvoda namijenjenih novim terapijama, mogu biti prikladni posebni dodatni zahtjevi uz standardne zahtjeve za procjenu kakvoće, neškodljivosti i djelotvornosti.

V.1.5.1.2. U sljedećim odjeljcima istaknuti su posebni zahtjevi koji se razmatraju za posebnu vrstu proizvoda namijenjenih novim terapijama. Ti posebni zahtjevi utvrđeni za posebnu vrstu proizvoda namijenjenih novim terapijama nisu iscrpan popis zahtjeva i možda će se morati prilagoditi određenom proizvodu u pitanju za svaki pojedini slučaj i na temelju analize rizika.

V.1.5.1.3. U svim slučajevima i posebno za nove terapije koje se smatraju područjem veterinarske medicine u nastajanju, podnositelji zahtjeva morat će uzeti u obzir trenutačna veterinarsko-medicinska saznanja i znanstvene smjernice koje objavljuju Agencija i Komisija, u skladu s odjeljkom I. ovog Priloga.

V.1.5.2. **Veterinarsko-medicinski proizvodi namijenjeni genskim terapijama**

V.1.5.2.1. Proizvodi namijenjeni genskim terapijama biološki su veterinarsko-medicinski proizvodi koji sadržavaju djelatnu tvar koja sadržava ili se sastoji od rekombinantne nukleinske kiseline koja se koristi ili se daje životinjama radi reguliranja, popravljanja, zamjene, dodavanja ili uklanjanja genskog slijeda. Njihov se terapijski, preventivan ili dijagnostički učinak izravno odnosi na slijed rekombinantne nukleinske kiseline koju sadržavaju ili na proizvod genske ekspresije tog slijeda.

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

(a) potrebno je osigurati informacije o svim ishodišnim materijalima koji se koriste za proizvodnju djelatne tvari, uključujući proizvode potrebne za genetsku modifikaciju stanica, ako je potrebno, naknadnu kulturu stanica i čuvanje genetski modificiranih stanica, uzimajući u obzir moguć izostanak koraka za pročišćavanje;

(b) za proizvode koji sadržavaju mikroorganizam ili virus, potrebno je osigurati podatke o genetskoj modifikaciji, analizi slijeda, atenuaciji virulencije, tropizmu za posebne tipove tkiva i stanica, ovisnosti staničnog ciklusa o mikroorganizmu ili virusu, patogenosti i značajkama roditeljskog soja;

(c) onečišćenja povezana s postupkom i onečišćenja povezana s proizvodom treba opisati u odgovarajućim odjeljcima dokumentacije, a posebno onečišćenje koje uzrokuje replicirajući virus ako je vektor oblikovan tako da se ne može replicirati;

(d) za plazmide se kvantifikacija različitih plazmidnih oblika treba provoditi tijekom cjelokupnog roka valjanosti proizvoda;

(e) za genetski modificirane stanice treba ispitati značajke stanica prije i nakon genetske modifikacije, kao i prije i nakon nekog naknadnog postupka smrzavanja/skladištenja. Za genetski modificirane stanice, uz posebne zahtjeve za lijekove za gensku terapiju, primjenjuju se zahtjevi u pogledu kakvoće za lijekove za terapiju stanicama i lijekove tkivnog inženjerstva;

(f) potrebno je razmotriti neciljne insercije (koje uzrokuju, primjerice, tumore/rak, metaboličke disfunkcije) i insercijsku mutagenezu i genotoksičnost (insercija genetskih elemenata i ekspresija proteina koji modificiraju DNK kao posrednika genotoksičnih nuspojava) kod ciljne vrste;

(g) navode se ispitivanja prijenosa na zametne stanice, osim ako je drukčije opravdano.

V.1.5.3. **Veterinarsko-medicinski proizvodi za regenerativnu medicinu, inženjering tkiva i staničnu terapiju**

V.1.5.3.1. Regenerativni lijekovi obuhvaćaju širok raspon proizvoda i terapija čija je opća svrha obnova funkcija. Ti lijekovi uključuju terapije na temelju stanica u koje su uključeni proizvodi inženjeringa tkiva.

V.1.5.3.2. Veterinarsko-medicinski proizvodi namijenjeni staničnoj terapiji biološki su veterinarsko-medicinski proizvodi koji sadržavaju ili se sastoje od stanica ili tkiva koja su podvrgnuta znatnoj manipulaciji prirode ili funkcije tako da su izmijenjene biološke karakteristike, fiziološke funkcije ili strukturna svojstva važna za namijenjenu kliničku uporabu, ili stanica ili tkiva koja nisu namijenjena za istu osnovnu funkciju/funkcije primatelja i davatelja. Na njima je naznačeno da sadržavaju svojstva za, ili se koriste za, ili se daju životinjama za liječenje, prevenciju ili dijagnosticiranje bolesti pomoću farmakološkog, imunološkog ili metaboličkog djelovanja njihovih stanica ili tkiva ili radi regeneracije, popravka ili zamjene tkiva.

V.1.5.3.3. Uz zahtjeve za podatke iz odjeljka II. ili III. primjenjuju se i sljedeći zahtjevi:

(a) potrebno je dostaviti sažetak informacija o prikupljanju i ispitivanju životinjskog tkiva i stanica koje se koriste kao ishodišni materijali. Korištenje nezdravih stanica ili tkiva kao ishodišnog materijala treba opravdati;

(b) moguća varijabilnost uvedena putem životinjskih tkiva i stanica obuhvaća se u okviru validacije proizvodnog procesa, karakterizacije djelatne tvari i gotovog proizvoda, razvoja ispitivanja, određivanja zahtjeva kakvoće i stabilnosti;

(c) za genetsku modifikaciju stanica primjenjuju se tehnički zahtjevi za proizvode namijenjene genskim terapijama;

(d) potrebno je osigurati relevantne informacije o karakterizaciji stanične populacije ili stanične mješavine s obzirom na identitet, čistoću (na primjer, strani agensi i stanične kontaminante), vijabilnost, potentnost, kariologiju, tumorogenost i prikladnost za namjeravanu medicinsku uporabu. Genetska stabilnost stanice treba biti dokazana;

(e) potrebno je ispitati učinak i interakcije svih sastojaka koji mogu ostvariti interakciju (izravno ili kao posljedica degradacije ili metabolizma) s djelatnim tvarima;

(f) kada je trodimenzionalna struktura dio predviđene funkcije, stanje diferencijacije, strukturna i funkcionalna organizacija stanica i, prema potrebi, generirani izvanstanični matriks, trebaju biti uključeni u karakterizaciju tih proizvoda koji se temelje na stanicama.

V.1.5.4. **Veterinarsko-medicinski proizvod posebno osmišljen za terapiju bakteriofagima**

V.1.5.4.1. Bakteriofagi su virusi koji ovise o bakterijama domaćinima za razmnožavanje i koji imaju specifično djelovanje na određene bakterijske sojeve. Terapija bakteriofagima može se upotrijebiti, na primjer, kao zamjena za antibiotike. Općenito, bakteriofagi se sastoje od genoma, koji se sastoji od jednolančane ili dvolančane DNK ili RNK, obavijene proteinskom kapsidom. Zbog različitosti namjeravanih ciljeva tretmana i osobitosti bakteriofaga potrebno je odabrati odgovarajući soj bakteriofaga protiv bakterijskog soja koji uzrokuje bolest za svaki pojedini slučaj pri pojedinačnom izbijanju bolesti.

V.1.5.4.2. Kvaliteta i broj bakteriofaga koji se upotrebljavaju u gotovom proizvodu obično varira. Zbog toga fiksni kvalitativni i kvantitativni sastav bakteriofaga nije uobičajen jer se bakteriofagi moraju prilagoditi pojedinačnoj situaciji. Na temelju toga potrebno je odrediti i održavati izvornu tinkturu sojeva bakteriofaga (usporedivo s pristupom za više sojeva).

V.1.5.4.3. Poželjno je da se bakteriofagi i bakterije domaćini/banke matičnih stranica za proizvodnju proizvode na temelju sustava matičnog cijepnog soja. Dostavlja se potvrda o tome da je upotrijebljeni bakteriofag litički.

V.1.5.4.4. Nepostojanje gena rezistencije i nepostojanje gena koji se kodiraju za čimbenike virulencije prikazuje se na svim matičnim cijepnim sojevima.

V.1.5.4.5. Indikacija je profilaktičko, metafilaktičko i/ili terapijsko liječenje jedne ili više određenih infekcija ili zaraznih bolesti. Djelotvornost liječenja povezana je s litičkom aktivnosti bakteriofaga kojom se povezuje baktericidna aktivnost tih bakteriofaga s osobitosti bakterijskog soja u pitanju.

V.1.5.4.6. Genetska modifikacija opisuje se za genetski modificirane bakteriofage.

V.1.5.5. **Veterinarsko-medicinski proizvod dobiven nanotehnologijom**

V.1.5.5.1. Nanotehnologija se prvenstveno smatra tehnologijom za stvaranje prijenosnika kemijski sintetiziranih tvari, ali može se raditi i o prijenosnicima bioloških tvari. Uporabom nanočestica može se upravljati isporukom tvari koje sadržavaju slabo topljive ili toksične spojeve.

V.1.5.5.2. „Nanotehnologija” se odnosi na osmišljavanje, karakterizaciju i proizvodnju nanomaterijala upravljanjem oblikom i veličinom na razini nanočestica (do oko 100 nm).

V.1.5.5.3. „Nanočestice” su čestice s jednom ili dvjema dimenzijama na nanorazini.

V.1.5.5.4. U području veterine nanočestice za sustav za isporuku lijeka relevantne su kao „proizvodi dobiveni nanotehnologijom”: nanočestice se konjugiraju s tvarima kako bi se promijenila farmakokinetička i/ili farmakodinamička svojstva. Lijekovi glasničke RNK obavijaju se sustavima za isporuku na razini nanočestica.

V.1.5.5.5. Uz zahtjeve za podatke o kakvoći iz odjeljka II. ili III. primjenjuju se i sljedeći zahtjevi:

(a) određuje se distribucija veličine čestica;

(b) upotrebljava se odgovarajuće *in vitro* ispitivanje njihove funkcije i mogućeg kapaciteta isporuke (ako se upotrebljavaju kao sustav za isporuku lijeka).

V.1.5.5.6. U vezi s neškodljivosti, vrste opasnosti koje se javljaju pri uporabi nanočestica za isporuku lijekova mogu biti drukčije od uobičajenih opasnosti koje proizlaze iz kemikalija u klasičnim matricama isporuke. Zbog toga se razmatraju sljedeći aspekti u vezi s neškodljivosti:

(a) nanočestice za isporuku lijeka mogu utjecati na toksičnost lijeka. Toksičnost djelatne tvari ima presudnu ulogu u neškodljivosti proizvoda, ali potrebno je razmotriti i toksičnost nanočestica za isporuku lijeka jer one mogu uzrokovati određene rizike (aglomeracija, citotoksičnost), prenijeti nečistoće adsorpcijom, stvoriti toksične materijale degradacijom ili otapanjem ili mogu proći kroz fiziološku barijeru (hematoencefaličnu barijeru, fetoplacentnu barijeru, staničnu membranu i jezgrenu ovojnicu itd.). U tom kontekstu:

i. u slučaju prolaska kroz fiziološku barijeru ispituje se učinak nanočestica za isporuku lijeka na odgovarajuće organe;

ii. ispituje se učinak aglomeracija u različitim ciljnim organima, s posebnim fokusom na rizik od embolije u manjim krvnim žilama;

iii. pitanja neškodljivosti nanočestica za isporuku lijekova mogu biti povezana s kumulativnim učinkom, profilom degradacije ili postojanosti u tijelu s negativnim učincima na funkcije ciljnih organa;

iv. pitanja neškodljivosti mogu se odnositi i na razinu stanice. Stanice možda neće uvijek uspjeti eliminirati nanočestice koje prođu kroz staničnu membranu, što može dovesti do citotoksičnosti, posebno indukcijom oksidativnog stresa. Toksikološke analize koje je potrebno provesti moraju moći ocijeniti tu citotoksičnost i povezane aspekte, kao što je nastanak toksičnih slobodnih radikala i biološka postojanost;

(b) toksikološki profili djelatnih tvari koje se nalaze u nanočesticama za isporuku lijeka mogu se razlikovati jer se mogu distribuirati na različite načine u razne unutarnje organe (različita razina topljivosti u biološkim matricama) ili jer mogu neočekivano proći kroz različite biološke barijere u tijelu, kao što je moždana barijera;

(c) nuspojave povezane s djelatnim tvarima mogu biti pojačane kada se tvari isporučuju putem nanočestica;

(d) pitanja imunološke neškodljivosti kao što su imunotoksičnost (izravno oštećenje imunoloških stanica), imunostimulacija, imunosupresija i imunomodulacija (kao što je aktivacija komplementarnog sustava, upala, aktivacija urođenog ili adaptivnog imuniteta) već su identificirana kod nanolijekova;

(e) potrebno je razmotriti sposobnost nanočestica da uzrokuju upalne ili alergijske reakcije. Mogućnost prodiranja u krvotok i uzrokovanja upalnih reakcija može dovesti do diseminirane intravaskularne koagulacije ili fibrinolize s daljnjim posljedicama, kao što je tromboza. Zato je potrebno provjeriti hemokompatibilnost nanočestica.

V.1.5.6. **Proizvodi namijenjeni *antisense* RNK terapiji i terapiji RNK interferencijom**

V.1.5.6.1. Proizvodi namijenjeni *antisense* terapiji i terapiji interferencijom mogu se proizvesti sintezom ili rekombinantnim tehnikama.

V.1.5.6.2. *Antisense* RNK jednolančana je RNK koja je komplementarna glasničkoj RNK koja kodira protein i s kojom stvara hibrid, čime se blokira njezina translacija u protein.

V.1.5.6.3. RNK interferencija biološki je proces u kojem molekule RNK inhibiraju ekspresiju ili translaciju gena neutralizacijom ciljnih molekula glasničke RNK.

V.1.5.6.4. Uz zahtjeve za podatke iz odjeljka II. ili III. primjenjuju se i sljedeći zahtjevi:

(a) određuje se minimalna količina segmenata RNK po volumnom udjelu u okviru kontrolnih ispitivanja gotovog proizvoda, kao i potvrde da segmenti RNK predstavljaju točan niz;

(b) za određene proizvode namijenjene *antisense* terapiji koji spadaju u odjeljak II. ovog Priloga može biti potrebna analiza potencije za ispitivanje prije puštanja u promet;

(c) ispitivanja stabilnosti uključuju ispitivanje za praćenje stope degradacije segmenata RNK tijekom vremena;

(d) za proizvode namijenjene *antisense* RNK terapiji potrebno je razmotriti moguće štetne učinke zbog ciljnog ili neciljnog vezanja, kao i moguće štetne učinke koji se ne odnose na *antisense*, na primjer, akumulaciju, upalne reakcije i vezanje aptamera;

(e) za proizvode namijenjene terapiji RNK interferencijom potrebno je razmotriti moguće štetne učinke neciljne interferencije (zbog pozitivnog lanca interferencijske RNK), kao i mogućnost prolaska kroz krvno-moždanu barijeru i uzrokovanja poremećaja središnjeg živčanog sustava;

(f) za proizvode namijenjene *antisense* RNK terapiji i terapiji RNK interferencijom koji su namijenjeni genskim terapijama potrebno je razmotriti zahtjeve za veterinarsko-medicinske proizvode namijenjene genskim terapijama.

V.2. **Glavni spis za antigen cjepiva**

Za pojedine imunološke veterinarsko-medicinske proizvode, i odstupajući od odjeljka III.b dijela 2., uvodi se koncept glavnog spisa za antigen cjepiva.

V.2.1. Načela

V.2.1.1. Za potrebe ovog Priloga glavni spis za antigen cjepiva samostalan je dio dokumentacije zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet cjepiva, koji sadržava sve relevantne informacije o kakvoći svake od djelatnih tvari koja je dio veterinarsko-medicinskog proizvoda. Samostalni dio može biti zajednički za jedno ili više monovalentnih i/ili kombiniranih cjepiva koje dostavlja isti podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet.

V.2.1.2. Uporaba glavnog spisa za antigen cjepiva nije obvezna. Za kombinirana cjepiva navode se antigeni cjepiva koji se uključuju u glavne spise za antigen cjepiva i potreban je zaseban glavni spis za antigen cjepiva za pojedini antigen cjepiva.

V.2.1.3. Dostavljanje i odobrenje glavnog spisa za antigen cjepiva mora biti usklađeno s relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija.

V.2.2. Sadržaj

Dokumentacija glavnog spisa za antigen cjepiva sadržava informacije iz dijelova od V.2.2.1. do V.2.3.3. izvedene iz relevantnih odjeljaka dijela 1. (Sažetak dokumentacije) i dijela 2. (Dokumentacija o kakvoći) kako je navedeno u odjeljku III.b ovog Priloga:

V.2.2.1. Sažetak dokumentacije (dio 1.)

Navode se naziv i adresa proizvođača i postrojenja uključenih u različite faze proizvodnje i kontrole djelatne tvari zajedno s kopijama odgovarajućih odobrenja za proizvodnju.

V.2.2.2. Kvalitativni i kvantitativni podaci o sastojcima (dio 2.A)

Navodi se potpun i točan naziv djelatne tvari (na primjer, virusni ili bakterijski soj, antigen) na isti način na koji je naveden u svim gotovim proizvodima. Navode se informacije o razvoju proizvoda relevantne za djelatnu tvar.

V.2.2.3. Opis metode proizvodnje (dio 2.B)

Navodi se opis metode proizvodnje djelatne tvari, uključujući validaciju najvažnijih faza proizvodnje i, prema potrebi, obrazloženje svih predloženih načina međupohrane. Za inaktivirana cjepiva navode se podaci relevantni za inaktivaciju djelatne tvari, uključujući validaciju procesa inaktivacije.

V.2.2.4. Proizvodnja i kontrola ishodišnih materijala (dio 2.C)

V.2.2.4.1. Primjenjuju se standardni zahtjevi koji su opisani u odjeljku III.b.2.C i koji su relevantni za djelatnu tvar.

V.2.2.4.2. Navode se informacije o djelatnoj tvari (na primjer, virusni/bakterijski soj), supstratu (stanice, medij za uzgoj) i svim sirovinama (u farmakopeji ili ne u farmakopeji, biološke ili nebiološke) koje se upotrebljavaju u proizvodnji djelatne tvari.

V.2.2.4.3. Dokumentacija obuhvaća specifikacije, informacije o provedenim procesima i o ispitivanjima koja treba provesti radi kontrole kakvoće svih serija ishodišnih materijala i rezultate za jednu seriju za sve korištene sastavnice.

V.2.2.4.4. Dostavlja se procjena rizika od transmisivne spongiformne encefalopatije i stranih agensa, ako je primjenjivo. Ciljne vrste koje se zadržavaju za gotove proizvode s upućivanjem na glavni spis za antigen cjepiva razmatraju se u procjeni rizika od transmisivne spongiformne encefalopatije i stranih agensa. U glavni spis za antigen cjepiva mogu se dodati upozorenja ili ograničenja ovisno o navedenim informacijama, koja se mogu umanjiti tijekom analize rizika na razini gotovog proizvoda.

V.2.2.4.5. Ako se djelatna tvar dobiva rekombinantnim tehnikama, navode se svi odgovarajući relevantni podaci o genetski modificiranim virusima/bakterijama.

V.2.2.5. Kontrolna ispitivanja tijekom proizvodnog procesa (dio 2.D)

Standardni zahtjevi iz odjeljka III.b.2.D primjenjuju se na kontrolna ispitivanja koja se provode tijekom proizvodnje djelatne tvari, uključujući validacije važnih kontrolnih ispitivanja i, prema potrebi, svih predloženih načina međupohrane (prije umješavanja).

V.2.2.6. Ujednačenost među serijama (dio 2.F)

Standardni zahtjevi iz odjeljka III.b.2.F primjenjuju se za dokazivanje ujednačenosti u proizvodnji antigena.

V.2.2.7. Stabilnost (dio 2.G)

Primjenjuju se standardni zahtjevi iz odjeljka III.b.2.G za dokazivanje stabilnosti antigena i, prema potrebi, svih načina međupohrane.

V.2.3. Procjena i ovjeravanje

V.2.3.1. Za cjepiva koja sadržavaju nove antigene cjepiva kod kojih još ne postoji glavni spis za antigen cjepiva podnositelj zahtjeva Agenciji dostavlja cjelokupnu dokumentaciju zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet, uključujući sve glavne spise za antigen cjepiva za svaki pojedini antigen cjepiva za koji je namijenjena primjena glavnog spisa za antigen cjepiva. Agencija obavlja znanstvenu i tehničku ocjenu svakog glavnog spisa za antigen cjepiva. Pozitivna ocjena rezultira ovjernicom o usklađenosti sa zakonodavstvom Unije za svaki glavni spis za antigen cjepiva, uz koji se izdaje izvješće o ocjeni. Ovjernica vrijedi na čitavom području Unije.

V.2.3.2. Dio V.2.3.1. primjenjuje se i na svako cjepivo koje se sastoji od nove kombinacije antigena cjepiva, bez obzira na to je li jedan ili više tih antigena cjepiva dio cjepiva koja su već odobrena u Uniji ili ne.

V.2.3.3. Izmjene sadržaja glavnog spisa za antigen cjepiva za cjepivo odobreno u Uniji podliježu znanstvenoj i tehničkoj ocjeni koju obavlja Agencija. U slučaju pozitivne ocjene, Agencija izdaje ovjernicu o usklađenosti sa zakonodavstvom Unije za glavni spis za antigen cjepiva. Izdana ovjernica vrijedi na čitavom području Unije.

V.3. **Dokumentacija za više sojeva**

V.3.1. Za određene imunološke veterinarsko-medicinske proizvode, i odstupajući od odredbi odjeljka III.b dijela 2., uvodi se koncept dokumentacije za više sojeva.

V.3.2. Dokumentacija za više sojeva jedna je dokumentacija koja sadržava relevantne podatke za jedinstvenu i temeljitu znanstvenu procjenu različitih opcija sojeva ili kombinacija sojeva na temelju koje se može izdati odobrenje za inaktivirana cjepiva protiv antigeno varijabilnih virusa ili bakterija za koje su potrebne brze ili česte promjene sastava formulacija cjepiva kako bi se osigurala djelotvornost u pogledu epidemiološke situacije na terenu. U skladu s epidemiološkom situacijom kojoj je cjepivo namijenjeno može se odabrati nekoliko sojeva među sojevima koji su uključeni u dokumentaciju za formulaciju konačnog proizvoda.

V.3.3. Svaka dokumentacija za više sojeva primjenjiva je samo na jednu vrstu virusa, rod bakterija ili vektor određene bolesti; mješavine raznih virusa koji pripadaju različitim porodicama, rodovima, vrstama ili bakterije koje pripadaju različitim porodicama ili rodovima ne mogu se odobriti u kontekstu dokumentacije za više sojeva.

V.3.4. Agencija mora potvrditi prihvatljivost pristupa dokumentacije za više sojeva za nove zahtjeve za odobrenje za stavljanje u promet uz dokumentaciju za više sojeva kod kojih još ne postoji odobreno cjepivo za više sojeva za određeni virus/bakteriju/bolest prije dostavljanja zahtjeva.

V.3.5. Dokumentacija za više sojeva dostavlja se u skladu s relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija.

V.4. **Platformska tehnologija cjepiva**

V.4.1. Načela

V.4.1.1. Platformska tehnologija cjepiva skup je tehnologija kojima je zajednička uporaba „temeljnog" prijenosnika ili vektora koji se modificira različitim antigenima ili skupovima antigena za pojedino cjepivo koje se izvodi iz platforme. To uključuje, ali nije ograničeno na platforme na temelju proteina (čestice slične virusima), platforme DNK cjepiva, platforme na temelju glasničke RNK, replikone (samoreplicirajuća RNK) i cjepiva virusnih i bakterijskih vektora.

V.4.1.2. Zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet imunoloških veterinarsko-medicinskih proizvoda koji se proizvode na temelju platformske tehnologije cjepiva podložni su nižim zahtjevima podataka. Cjelokupna dokumentacija potrebna je za prvi proizvod proizvođača na temelju određene platformske tehnologije za određenu ciljnu vrstu. U trenutku dostavljanja prve (cjelokupne) dokumentacije na temelju platformske tehnologije podnositelj zahtjeva istodobno može dostaviti „glavni spis platformske tehnologije" koji sadržava sve podatke o platformi za koju postoji razumna znanstvena sigurnost da se neće promijeniti neovisno o antigenima/genima koji se dodaju na platformu. Priroda podataka koje je potrebno uključiti u glavni spis platformske tehnologije ovisi o vrsti platforme.

V.4.1.3. Kada se glavni spis platformske tehnologije potvrdi, ta se potvrda može upotrijebiti za ispunjenje relevantnih zahtjeva podataka pri naknadnim zahtjevima za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na temelju iste platforme i za istu ciljnu vrstu.

V.4.2. Ocjena i ovjeravanje

V.4.2.1. Glavni spisi platformske tehnologije dostavljaju se u skladu s relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija. Agencija obavlja znanstvenu i tehničku ocjenu svakog glavnog spisa platformske tehnologije. Pozitivna ocjena rezultira ovjernicom o usklađenosti sa zakonodavstvom Unije za svaki glavni spis platformske tehnologije, uz koji se izdaje izvješće o ocjeni. Ovjernica vrijedi na čitavom području Unije.

V.4.2.2. Izmjene sadržaja glavnog spisa platformske tehnologije za cjepivo odobreno u Uniji podliježu znanstvenoj i tehničkoj ocjeni koju provodi Agencija.

V.4.2.3. U slučaju pozitivne ocjene Agencija izdaje ovjernicu o usklađenosti sa zakonodavstvom Unije za glavni spis platformske tehnologije.

V.5. Odobreni homeopatski veterinarsko-medicinski proizvodi

V.5.1. Kakvoća (dio 2.)

Odredbe iz odjeljka II.2. Dio 2. odnosi se na dokumentaciju za odobrenje homeopatskih veterinarsko-medicinskih proizvoda iz članka 85. stavka 2. sa sljedećim izmjenama.

V.5.2. Terminologija

Latinski naziv za homeopatsku izvornu tinkturu opisanu u dokumentaciji zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet u skladu je s latinskim naslovom u Europskoj farmakopeji ili, ako ona nije dostupna, u službenoj farmakopeji države članice. Ako je to relevantno, daju se tradicionalni nazivi koji se upotrebljavaju u svakoj državi članici.

V.5.3. Kontrola ishodišnih materijala

Podaci i dokumenti o ishodišnim materijalima, odnosno svim materijalima koji se koriste, uključujući sirove i posredne materijale sve do konačnog razrjeđenja koje treba umiješati u gotovi odobreni homeopatski veterinarsko-medicinski proizvod, a koji prate zahtjev, trebaju biti nadopunjeni dodatnim podacima o homeopatskoj tinkturi.

Opći zahtjevi u pogledu kakvoće primjenjuju se na sve ishodišne i sirove materijale kao i prijelazne faze proizvodnog procesa sve do konačnog razrjeđenja koje treba umiješati u gotovi homeopatski proizvod. Ako je prisutna toksična komponenta, potrebno ju je kontrolirati, po mogućnosti u konačnom razrjeđenju. Ako to nije moguće zbog visokog stupnja razrjeđenja, toksičnu komponentu potrebno je kontrolirati u ranijoj fazi. Svaka faza proizvodnog procesa od ishodišnih materijala do konačnog razrjeđenja koji se umješavaju u gotovi proizvod mora biti u potpunosti opisana.

Kod razrjeđenja te se faze razrjeđenja odvijaju u skladu s homeopatskim metodama proizvodnje utvrđenima u relevantnoj monografiji Europske farmakopeje ili, ako ona nije dostupna, u službenoj farmakopeji države članice.

V.5.4. **Kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda**

Opći zahtjevi u pogledu kakvoće odnose se na gotove homeopatske veterinarsko-medicinske proizvode. Podnositelj zahtjeva mora u potpunosti opravdati svaku iznimku.

Potrebno je provesti identifikaciju i analizu svih toksikološki značajnih sastojaka. Ako je opravdano da identifikacija i/ili analiza svih toksikološki značajnih sastojaka nije moguća, primjerice zbog njihova razrjeđenja u gotovom proizvodu, kakvoća se dokazuje potpunom validacijom postupka proizvodnje i razrjeđivanja.

V.5.5. **Ispitivanja stabilnosti**

Potrebno je dokazati stabilnost gotovog proizvoda. Podaci o stabilnosti homeopatskih izvornih tinktura općenito su prenosivi na razrjeđenja/pojačanja dobivena od njih. Ako zbog stupnja razrjeđenja nije moguća identifikacija ili analiza djelatne tvari, moguće je uzeti u obzir podatke o stabilnosti farmaceutskog oblika.

V.5.6. **Dokumentacija o neškodljivosti (dio 3.)**

Dio 3. odnosi se na homeopatske veterinarsko-medicinske proizvode iz članka 4. stavka 10. ove Uredbe sa sljedećim specifikacijama, ne dovodeći u pitanje odredbe Uredbe Komisije (EU) br. 37/2010 ([7]) o farmakološki djelatnim tvarima i njihovoj klasifikaciji u odnosu na najveće dopuštene količine rezidua u hrani životinjskog podrijetla.

Potrebno je opravdati bilo kakvu izostavljenu informaciju, na primjer, potrebno je opravdati zašto je moguće odobriti prihvatljivu razinu neškodljivosti iako neke studije nedostaju.”

([7]) Uredba Komisije (EU) br. 37/2010 od 22. prosinca 2009. o farmakološki djelatnim tvarima i njihovoj klasifikaciji u odnosu na najveće dopuštene količine rezidua u hrani životinjskog podrijetla (SL L 15, 20.1.2010., str. 1.).