



EUROPSKA
KOMISIJA

Bruxelles, 10.9.2014.
COM(2014) 558 final

ANNEXES 1 to 4

PRILOZI

Prijedlogu

UREDBE EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA

o veterinarsko-medicinskim proizvodima

{SWD(2014) 273 final}

{SWD(2014) 274 final}

PRILOZI
Prijedlogu
UREDBE EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA
o veterinarsko-medicinskim proizvodima

PRILOG I.
Administrativni podatci iz članka 7. stavka 1. točke (a)

1. Podnositelj zahtjeva

- 1.1. Ime ili naziv pravne osobe i adresa ili registrirano sjedište osobe odgovorne za stavljanje proizvoda u promet
- 1.2. Ime i adresa proizvođača
- 1.3. Ime i adresa mjesta na kojima se odvijaju različite faze proizvodnje
- 1.4. Ime i adresa uvoznika, ako je potrebno

2. Identifikacija veterinarsko-medicinskog proizvoda

- 2.1. Predloženi naziv veterinarsko-medicinskog proizvoda
- 2.2. Djelatne tvari
- 2.3. Jačina
- 2.4. Farmaceutski oblik
- 2.5. Put primjene
- 2.6. Način primjene
- 2.7. Ciljne vrste

3. Informacije o proizvodnji i farmakovigilanciji

- 3.1. Dokaz o odobrenju za proizvodnju
- 3.2. Identifikacijska oznaka ili referentni broj glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu

4. Informacije o proizvodu

- 4.1. Nacrt sažetka svojstava proizvoda koji je sastavljen u skladu s člankom 30.
- 4.2. Opis konačnog oblika proizvoda, uključujući pakiranje i označivanje.
- 4.3. Prijedlog informacija koje je potrebno navesti na unutarnjem pakiranju, vanjskom pakiranju i uputi o veterinarsko-medicinskom proizvodu u skladu s člancima 9. do 14. ove Uredbe.

5. Ostale informacije

5.1. Popis zemalja u kojima je veterinarsko-medicinski proizvod odobren za stavljanje u promet

5.2. Preslike svih sažetaka svojstava proizvoda koji su uključeni u uvjete odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskog proizvoda u promet koja su izdale države članice, ako je potrebno

5.3. Popis zemalja u kojima je zahtjev podnesen ili odbijen

5.4. Popis zemalja u kojima će se veterinarsko-medicinski proizvod staviti u promet, ako je potrebno

5.5. Kritička izvješća stručnjaka o kakvoći, neškodljivosti i djelotvornosti

PRILOG II.

Tehnički zahtjevi iz članka 7. stavka 1. točke (b)

DIO 1. – Tehnički zahtjevi za veterinarsko-medicinske proizvode, osim bioloških

1.1. UVOD

Tehnička dokumentacija sadržava detaljni i potpuni opis ispitivanja, studija i pokusa koji su provedeni ili na koje se poziva, uključujući primijenjene metode. Podatci su relevantni i dostatne kakvoće za dokazivanje kakvoće, neškodljivosti i djelotvornosti veterinarskog proizvoda.

Podatci moraju biti dostatni kako bi se utvrdili:

- doziranje veterinarsko-medicinskog proizvoda za različite vrste životinja, njegov farmaceutski oblik, način i put primjene te rok valjanosti,
- sve mjere opreza i sigurnosne mjere koje je potrebno poduzimati pri čuvanju veterinarsko-medicinskog proizvoda, pri primjeni na životinjama ili zbrinjavanju u otpad, zajedno s navodom mogućih rizika koje bi veterinarsko-medicinski proizvod mogao predstavljati za okoliš, javno zdravlje i zdravlje životinja,
- karencija u slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda namijenjenih uporabi na životinjama koje se upotrebljavaju za proizvodnju hrane,
- terapijske indikacije, kontraindikacije i štetni događaji.

Zahtjev sadržava opis metoda ispitivanja kojima se koristi proizvođač, rezultate farmaceutskih (fizikalno-kemijskih, bioloških ili mikrobioloških) ispitivanja i ispitivanja neškodljivosti, uključujući ispitivanja kojima se procjenjuju mogući rizici veterinarsko-medicinskog proizvoda za okoliš. Osim toga, podnose se i rezultati ispitivanja na rezidue, pretkliničkih studija i kliničkih ispitivanja.

Prema potrebi, podnose se studije koje sadržavaju informacije o izravnim ili neizravnim rizicima za zdravlje ljudi, sigurnost hrane ili zdravlje životinja koji nastaju zbog uporabe antimikrobnog proizvoda na životinjama kao i procjenu učinaka mjera ublažavanja rizika koje je podnositelj zahtjeva predložio za ograničavanje razvoja antimikrobne rezistencije.

Farmakološka ispitivanja, toksikološka ispitivanja, ispitivanja na rezidue i ispitivanja neškodljivosti provode se u skladu s odredbama o dobroj laboratorijskoj praksi (DLP) utvrđenoj Direktivom 2004/10/EZ Europskog parlamenta i Vijeća¹ i Direktivom 2004/9/EZ Europskog parlamenta i Vijeća².

U dokumentaciji se navodi procjena rizika za okoliš povezana sa stavljanjem u promet veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju genetski modificirane organizme (GMO) ili se od njih sastoji u smislu članka 2. Direktive 2001/18/EZ. Podatci se predstavljaju u skladu s odredbama Direktive 2001/18/EZ.

Pokusi na životinjama, osim kliničkih ispitivanja, provode se u skladu s Direktivom 2010/63/EU.

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.).

U zahtjevu su, prema potrebi, sadržani podatci koji se odnose na farmakovigilancijski sustav.

Za zahtjeve koji se podnose centraliziranim postupkom moraju se upotrebljavati formati koje je Agencija stavila na raspolaganje.

1.2. DOKUMENTACIJA O KAKVOĆI

1.2.1. TEMELJNA NAČELA I ZAHTJEVI

Podatci o kakvoći za djelatne tvari i za gotove veterinarsko-medicinske proizvode uključuju sljedeće informacije:

- opis proizvodnog procesa,
- karakteristike i svojstva,
- postupci i zahtjevi za kontrolu kakvoće,
- stabilnost,
- opis sastava,
- razvoj veterinarsko-medicinskog proizvoda.

Svi postupci ispitivanja moraju ispunjavati kriterije za analizu i kontrolu kakvoće ishodišnih materijala i gotovog proizvoda. Potrebno je priložiti rezultate studija validacije.

Podnose se informacije u kojima se opisuju svi primijenjeni postupci ispitivanja s dovoljno pojedinosti kako bi se mogli ponoviti u kontrolnim ispitivanjima koja se provode na zahtjev nadležnog tijela; svi korišteni posebni aparati i oprema opisuju se dovoljno detaljno.

Formule laboratorijskih reagensa potrebno je naznačiti, prema potrebi upotpuniti postupkom izrade. Ako su postupci ispitivanja uključeni u Europsku farmakopeju ili farmakopeju države članice, opis postupaka ispitivanja može se zamijeniti detaljnom referencom na dotičnu farmakopeju.

Ako je potrebno, upotrebljava se kemijski i biološki referentni materijal Europske farmakopeje. Ako su upotrijebljeni ostali referentni pripravci i standardi, oni se moraju detaljno identificirati i opisati.

Ako je djelatna tvar veterinarsko-medicinskog proizvoda uključena u medicinski proizvod za humanu primjenu odobren u skladu s Direktivom 2001/83/EZ, sveukupni sažetak o kakvoći predviđen modulom 2. točkom 2.3. Priloga I. toj Direktivi može zamijeniti dokumentaciju koja se odnosi na djelatnu tvar ili proizvod, kako je primjereno.

Ako je nadležno tijelo javno objavilo da se kemijske, farmaceutske i biološke/mikrobiološke informacije za gotovi proizvod mogu uključiti u dokumentaciju isključivo u formatu zajedničkog tehničkog dokumenta (CTD), detaljni i kritički sažetak o rezultatima farmaceutskih ispitivanja potrebnih za proizvodnju veterinarsko-medicinskog proizvoda može se prikazati u formatu sveukupnog sažetka o kakvoći.

Ako se zahtjev odnosi na ograničena tržišta, format CTD-a može se upotrebljavati bez prethodnog odobrenja nadležnih tijela.

1.2.2. ZAHTJEVI U POGLEDU PODATAKA O KAKVOĆI

A. Kvalitativni i kvantitativni sastav

A.1. Kvalitativne pojedinosti za veterinarsko-medicinski proizvod

- A.2. Kvalitativne pojedinosti za spremnik i njegovo zatvaranje
- A.3. Uobičajena terminologija
- A.4. Kvantitativne pojedinosti
- A.5. Farmaceutski razvoj

B. Opis proizvodne metode

C. Kontrola ishodišnih materijala

C.1. Djelatne tvari

- i. Djelatne tvari navedene u farmakopejama
- ii. Djelatne tvari koje nisu navedene u farmakopeji
- iii. Fizikalno-kemijska svojstva koja mogu utjecati na bioraspoloživost

C.2. Pomoćne tvari

Dokumentacija se podnosi radi dokazivanja da bojila koja se dodaju veterinarsko-medicinskim proizvodima udovoljavaju zahtjevima Direktive 2009/35/EZ Europskog parlamenta i Vijeća³, osim ako se zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet odnosi na određene veterinarsko-medicinske proizvode za lokalnu primjenu poput insekticidnih ovratnika i ušnih markica.

Dokumentacija se podnosi radi dokazivanja da upotrijebljeno bojilo ispunjava kriterije čistoće utvrđene Direktivom Komisije 2008/128/EZ⁴.

C.3. Spremnik – sustavi zatvaranja

- i. Djelatna tvar
- ii. Gotovi proizvod

C.4. Tvari biološkog podrijetla

D. Kontrolna ispitivanja međuproizvoda tijekom proizvodnog procesa

E. Ispitivanja gotovog proizvoda

- E.1. Opća svojstva gotovog proizvoda
- E.2. Identifikacija i utvrđivanje djelatnih tvari
- E.3. Identifikacija i utvrđivanje pomoćnih sastojaka
- E.4. Ispitivanje neškodljivosti

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 Direktiva Komisije 2008/128/EZ od 22. prosinca 2008. o posebnim kriterijima čistoće za boje za primjenu u prehrambenim proizvodima (SL L 6, 10.1.2009., str. 20.).

F. Ispitivanje stabilnosti

F.1. Djelatne tvari

F.2. Gotovi proizvod

1.3. DOKUMENTACIJA O NEŠKODLJIVOSTI

1.3.1. TEMELJNA NAČELA I ZAHTJEVI

Dokumentacija o neškodljivosti uključuje procjenu:

- (a) moguće toksičnosti veterinarsko-medicinskog proizvoda i svih rizika neželjenih učinaka koji mogu nastati u predloženim uvjetima uporabe na životinjama; oni se ocjenjuju u odnosu na ozbiljnost predmetnog patološkog stanja;
- (b) mogućih štetnih učinaka koje rezidue veterinarsko-medicinskih proizvoda ili djelatne tvari koje se nalaze u hrani dobivenoj od liječenih životinja mogu imati na ljude te svih poteškoća koje te rezidue mogu uzrokovati u industrijskoj preradi hrane;
- (c) mogućih rizika koji mogu potjecati od izlaganja ljudi veterinarsko-medicinskom proizvodu u bilo kojoj fazi uporabnog vijeka veterinarsko-medicinskog proizvoda;
- (d) mogućih rizika za okoliš koji proizlaze iz uporabe veterinarsko-medicinskog proizvoda;
- (e) mogućih rizika koji se odnose na razvoj antimikrobne rezistencije.

U dokumentaciji o neškodljivosti mora se ukazivati na to da su se pri razradi pretkliničkih studija i kliničkih ispitivanja te ocjenjivanju rezultata primjenjivali matematički i statistički postupci. Uz to, potrebno je osigurati podatke koji se odnose na terapijski potencijal proizvoda te o opasnostima koje su povezane s njegovom uporabom.

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

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

Ako je veterinarsko-medicinski proizvod namijenjen životinjama koje se upotrebljavaju za proizvodnju hrane, dokumentacijom o reziduama mora se dokazati:

- (a) u kojoj mjeri i koliko dugo rezidue veterinarsko-medicinskih proizvoda ili njihovih metabolita ostaju prisutne u jestivim tkivima liječenih životinja ili u mlijeku, jajima i/ili među dobivenim od tih životinja;
- (b) da je moguće utvrditi razumne karencije koje se mogu poštovati u stvarnim uvjetima uzgoja;
- (c) da su analitičke metode primijenjene u studiji o izlučivanju rezidua dostatno validirane da se može osigurati da su podneseni podaci o reziduama primjereni za utvrđivanje karencije.

Procjena rizika za okoliš obavlja se u pogledu neželjenih učinaka koje uporaba veterinarsko-medicinskog proizvoda može uzrokovati po okoliš i rizika tih učinaka. U procjeni se utvrđuju i sve mjere opreza koje mogu biti potrebne za smanjenje tog rizika.

Ova se procjena uobičajeno obavlja u dvije faze. Prva faza procjene obavlja se uvijek, a druga faza ako je to potrebno. Pojednostiti o procjeni osiguravaju se u skladu s prihvaćenim

smjernicama. U procjeni se navodi potencijalno izlaganje okoliša proizvodu i razina rizika povezanog s bilo kojim takvim izlaganjem, posebno uzimajući u obzir sljedeće stavke:

- (a) ciljne vrste životinja i predloženi način uporabe;
- (b) način primjene proizvoda, a posebno opseg mogućeg izravnog ulaska proizvoda u okoliš;
- (c) moguće izlučivanje proizvoda, njegovih djelatnih tvari ili relevantnih metabolita u okoliš putem liječenih životinja; postojanost u tim izlučevinama;
- (d) odlaganje neupotrijebljenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili drugih otpadnih proizvoda.

U drugoj se fazi u skladu s uspostavljenim smjernicama provode daljnja posebna istraživanja o zadržavanju proizvoda i njegovim učincima u pojedinim ekosustavima. U obzir se uzima opseg izlaganja proizvoda okolišu i dostupne informacije o fizikalnim/kemijskim, farmakološkim i/ili toksikološkim svojstvima predmetnih tvari, uključujući metabolite.

1.3.2. ZAHTEVI U POGLEDU PODATAKA O NEŠKODLJIVOSTI

A. Ispitivanje neškodljivosti

A.1. Precizna identifikacija proizvoda i njegovih djelatnih tvari

A.2. Farmakologija

A.2.1. Farmakodinamika

A.2.2. Farmakokinetika

A.3. Toksikologija

A.3.1. Toksičnost jednokratne doze

A.3.2. Toksičnost ponovljenih doza

A.3.3. Podnošljivost kod ciljnih vrsta

A.3.4. Toksičnost na reprodukciju uključujući razvojnu toksičnost

A.3.4.1. Ispitivanje utjecaja na reprodukciju

A.3.4.2. Ispitivanje razvojne toksičnosti

A.3.5. Genotoksičnost

A.3.6. Kancerogenost

A.4. Ostali zahtjevi

A.4.1. Mikrobiološka svojstva rezidua (mogući učinci na crijevnu floru kod ljudi, mogući učinci na mikroorganizme koji se upotrebljavaju za industrijsku preradu hrane)

A.4.2. Opažanja kod ljudi

A.4.3. Razvoj otpornosti

A.5. Sigurnost korisnika

A.6. Procjena rizika za okoliš

A.6.1. Procjena rizika za okoliš za veterinarsko-medicinske proizvode koji ne sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih ne sastoje

A.6.2. Procjena rizika za okoliš za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje

B. Ispitivanje rezidua

B.1. Metabolizam i kinetika rezidua

B.1.1. Farmakokinetika (apsorpcija, distribucija, metabolizam, izlučivanje)

B.1.2. Izlučivanje rezidua

B.2. Analitički postupak za rezidue

1.4. DOKUMENTACIJA O DJELOTVORNOSTI

1.4.1. TEMELJNA NAČELA I ZAHTJEVI

Prilaže se rezultat pretkliničkih studija i kliničkih ispitivanja.

Farmakološko djelovanje i podnošljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda predmetom su pretkliničkih studija.

Kliničkim ispitivanjima dokazuje se ili potkrepljuje djelotvornost veterinarsko-medicinskog proizvoda u pogledu režima doziranja i načina primjene te naznačuju njegove indikacije i kontraindikacije u skladu s vrstom, dobi, pasminom i spolom životinje, njegove upute za uporabu kao i svi štetni događaji koje može prouzročiti.

Podatci dobiveni tijekom ispitivanja potvrđuju se podacima dobivenima u stvarnim terenskim uvjetima.

Klinička ispitivanja provode se na kontrolnim životinjama (kontrolirana klinička ispitivanja), osim ako je opravdano provođenje kliničkih ispitivanja bez kontrolnih životinja. Dobiveni rezultati djelotvornosti uspoređuju se s rezultatima dobivenima na ciljnim vrstama životinja koje su primile veterinarsko-medicinski proizvod odobren u Uniji za iste indikacije za uporabu kod istih ciljnih vrsta životinja ili placebo, ili nisu bile liječene. Izvješćuje se o svim dobivenim rezultatima, bilo pozitivnima bilo negativnima.

Uspostavljena statistička načela primjenjuju se u osmišljavanju protokola, analizi i procjeni kliničkih ispitivanja, osim ako je drukčije opravdano.

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

Klinička terenska ispitivanja provode se u skladu s uspostavljenim načelima dobre kliničke prakse i u skladu s načelima zamjene, smanjenja i poboljšanja ispitivanja na životinjama.

Prije početka svakog terenskog ispitivanja potrebno je dobiti i dokumentirati informirani pristanak vlasnika životinja koje se upotrebljavaju u ispitivanju. Posebno, vlasnik životinja pisanim se putem obavješćuje o posljedicama koje sudjelovanje u ispitivanju ima na kasnije uklanjanje liječenih životinja ili dobivanje hrane od liječenih životinja. Primjerak te obavijesti, koji je supotpisao i datirao vlasnik životinja, potrebno je priložiti dokumentaciji o ispitivanju.

Osim ako je riječ o slijepom ispitivanju, analogno se primjenjuju odredbe o označivanju formulacija namijenjenih uporabi u veterinarskim terenskim ispitivanjima. U svim slučajevima na oznaci moraju na jasno vidljivom mjestu na neizbrisiv način biti navedene riječi „samo za uporabu u veterinarskom terenskom ispitivanju”.

1.4.2. ZAHTJEVI U POGLEDU PODATAKA O DJELOTVORNOSTI

A. Pretklinički zahtjevi

- A.1. Studije kojima se dokazuje farmakološko djelovanje;
- A.2. Studije kojima se dokazuju farmakodinamički mehanizmi koji su odgovorni za terapijski učinak;
- A.3. Studije kojima se dokazuje glavni farmakokinetički profil;
- A.4. Studije kojima se dokazuje neškodljivost ciljne životinje;
- A.5. Studije kojima se istražuje rezistencija.

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

B. Klinički zahtjevi

- B.1. Sastav upotrijebljenih serija proizvoda
- B.2. Podnošljivost ciljnih vrsta
- B.3. Bibliografski podaci

DIO 2. – Tehnički zahtjevi za biološke veterinarsko-medicinske proizvode

2.1. UVOD

Tehnička dokumentacija sadržava detaljni i potpuni opis studija koje su provedene ili na koje se poziva, uključujući primijenjene metode. Potrebno je osigurati da su dostupni podatci relevantni i dostatne kakvoće za ispunjavanje zahtjeva.

Dostavljeni podatci moraju biti dostatni kako bi se utvrdili:

- doziranje za različite životinjske vrste za koje je veterinarsko-medicinski proizvod namijenjen, njegov farmaceutski oblik, njegov način i put primjene te njegov preporučeni rok valjanosti;
- obrazloženja za sve mjere opreza i sigurnosne mjere koje je potrebno poduzimati pri čuvanju veterinarsko-medicinskog proizvoda, pri primjeni na životinjama ili zbrinjavanju u otpad, zajedno s navodom mogućih rizika koje bi veterinarsko-medicinski proizvod mogao predstavljati za okoliš, javno zdravlje i zdravlje životinja,
- karencija u slučaju veterinarsko-medicinskih proizvoda namijenjenih uporabi na životinjama koje se upotrebljavaju za proizvodnju hrane,
- terapijske indikacije, kontraindikacije i štetni događaji.

Zahtjev sadržava opis metoda ispitivanja kojima se koristi proizvođač, rezultate farmaceutskih (fizikalno-kemijskih, bioloških ili mikrobioloških) ispitivanja i ispitivanja neškodljivosti, uključujući ispitivanja kojima se procjenjuju mogući rizici veterinarsko-medicinskog proizvoda za okoliš. Ovaj se učinak ispituje te se za svaki pojedini slučaj razmatraju posebne odredbe kojima je svrha ograničiti taj učinak. Osim toga, podnose se i rezultati ispitivanja rezidua, pretkliničkih studija i kliničkih ispitivanja.

Farmakološka i toksikološka ispitivanja te ispitivanja rezidua i neškodljivosti provode se u skladu s odredbama o dobroj laboratorijskoj praksi (DLP) utvrđenoj Direktivom 2004/10/EZ i Direktivom 2004/9/EZ.

Pokusi na životinjama, osim kliničkih ispitivanja, provode se u skladu s Direktivom 2010/63/EU.

U dokumentaciji se navodi procjena rizika za okoliš povezana sa stavljanjem u promet veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju genetski modificirane organizme (GMO) ili se od njih sastoje u smislu članka 2. Direktive 2001/18/EZ. Podatci se predstavljaju u skladu s odredbama Direktive 2001/18/EZ.

U zahtjevu su prema potrebi sadržani podatci koje se odnose na farmakovigilancijski sustav.

Za zahtjeve koji se podnose centraliziranim postupkom moraju se upotrebljavati formati koje je Agencija stavila na raspolaganje.

2.2. DOKUMENTACIJA O KAKVOĆI

2.2.1. TEMELJNA NAČELA I ZAHTJEVI

Sve analitičke postupke ispitivanja potrebno je opisati s dovoljno pojedinosti kako bi se, prema potrebi, omogućilo njihovo ponavljanje (npr. u službenom laboratoriju). Podnositelj zahtjeva mora potvrditi sve postupke i dostaviti rezultate studija validacije.

Zahtjevi za imunološke veterinarsko-medicinske proizvode sadržavaju informacije o potrebnim razrjeđivačima za konačan pripravak cjepiva.

Imunološki veterinarsko-medicinski proizvod smatra se jednim proizvodom čak i kada je potrebno više od jednog razrjeđivača kako bi se pripravili različiti pripravci konačnog proizvoda, koji se može primjenjivati različitim putevima ili načinima. Razrjeđivači se mogu pakirati zajedno s cjepivom ili odvojeno.

2.2.2. ZAHTJEVI U POGLEDU PODATAKA O KAKVOĆI

A. Kvalitativni i kvantitativni sastav

- A.1. Kvalitativne pojedinosti
- A.2. Uobičajena terminologija
- A.3. Kvantitativne pojedinosti
- A.4. Razvoj proizvoda
- A.5. Spremnici

B. Opis proizvodne metode

C. Proizvodnja i kontrola ishodišnih materijala

- C.1. Ishodišni materijali navedeni u farmakopejama
- C.2. Ishodišni materijali koji nisu navedeni u farmakopeji
 - C.2.1. Ishodišni materijali biološkog podrijetla

C.2.2. Ishodišni materijali koji nisu biološkog podrijetla

C.2.3. Posebne mjere za sprečavanje prijenosa transmisivnih spongiformnih encefalopatija

D. Kontrolna ispitivanja tijekom proizvodnog procesa

E. Kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda

E.1. Opća svojstva gotovog proizvoda

E.2. Identifikacija djelatnih tvari

E.3. Titar ili potencija serije

E.4. Identifikacija i utvrđivanje adjuvansa

E.5. Identifikacija i utvrđivanje pomoćnih sastojaka

E.6. Ispitivanje neškodljivosti

E.7. Ispitivanje sterilnosti i čistoće

E.8. Rezidualna vlaga

E.9. Inaktivacija

F. Ujednačenost među serijama

G. Ispitivanje stabilnosti

H. Ostale informacije o genetski modificiranim organizmima

2.3. DOKUMENTACIJA O NEŠKODLJIVOSTI

2.3.1. TEMELJNA NAČELA I ZAHTJEVI

Ispitivanje neškodljivosti obavlja se na ciljnim vrstama.

Ispitivanjem neškodljivosti ukazuje se na moguće rizike koji mogu nastati zbog biološkog veterinarsko-medicinskog proizvoda pod predloženim uvjetima uporabe na životinjama. Ti se rizici procjenjuju u odnosu na potencijalnu korist od proizvoda. Potvrde o usklađenosti s dobrom laboratorijskom praksom prilažu se uz relevantne studije.

Dokumentacija o neškodljivosti upotrebljava se za procjenu mogućih rizika do kojih može doći ako se ljudi izlažu veterinarsko-medicinskom proizvodu, primjerice tijekom primjene na životinji.

Ako se imunološki veterinarsko-medicinski proizvodi sastoje od živih organizama, posebno onih koje mogu širiti cijepljene životinje, procjenjuje se mogući rizik za necijepljene životinje iste ili bilo kojih drugih potencijalno izloženih životinjskih vrsta. U slučaju živih cijepnih sojeva koji mogu biti zoonotske prirode, procjenjuje se rizik za ljude.

Procjenom rizika za okoliš procjenjuju se mogući štetni učinci na okoliš do kojih može doći zbog uporabe dotičnog proizvoda te se utvrđuju sve mjere opreza potrebne za smanjenje takvih rizika.

Ta se procjena obično obavlja u dvije faze. Pojednosti o procjeni osiguravaju se u skladu s prihvaćenim smjernicama. Prva faza procjene obavlja se uvijek te se u njoj navodi potencijalno izlaganje okoliša proizvodu i razina rizika povezanog s bilo kojim takvim izlaganjem posebno uzimajući u obzir sljedeće stavke:

- ciljanu vrstu životinja i predloženi način uporabe,
- način primjene proizvoda, a posebno opseg mogućeg izravnog ulaska proizvoda u okoliš,
- moguće izlučivanje proizvoda i njegovih djelatnih tvari u okoliš putem liječenih životinja; postojanost u tim izlučevinama,
- odlaganje neupotrijebljenih ili otpadnih proizvoda.

Ako zaključci iz prve faze ukazuju na moguću izloženost okoliša proizvodu, podnositelj zahtjeva nastavlja s drugom fazom i procjenjuje moguće rizike koje bi veterinarsko-medicinski proizvod mogao predstavljati za okoliš. Prema potrebi provode se dodatna ispitivanja o utjecaju proizvoda na tlo, vodu, zrak, vodene sustave, organizme koji ne pripadaju ciljnoj skupini.

2.3.2. ZAHTJEVI U POGLEDU PODATAKA O NEŠKODLJIVOSTI

A. Pretkliničke studije

- A.1. Neškodljivost primjene jedne doze
- A.2. Neškodljivost primjene prekomjerne doze
- A.3. Neškodljivost ponovljene primjene jedne doze
- A.4. Ispitivanje reproduktivne funkcije
- A.5. Pregled imunoloških funkcija
- A.6. Posebni zahtjevi za živa cjepiva
 - A.6.1. Prenosjenje cijepnog soja
 - A.6.2. Širenje u tijelu cijepjenih životinja
 - A.6.3. Povratak virulencije atenuiranih cjepiva
 - A.6.4. Biološka svojstva cijepnog soja
 - A.6.5. Rekombinacija ili genomska preraspodjela sojeva
- A.7. Sigurnost korisnika
- A.8. Ispitivanje rezidua
- A.9. Interakcije s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima

B. Klinička ispitivanja

C. Procjena opasnosti za okoliš

D. Procjena potrebna za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje

2.4. DOKUMENTACIJA O DJELOTVORNOSTI

2.4.1. TEMELJNA NAČELA I ZAHTJEVI

Sva ispitivanja djelotvornosti provode se u skladu s pomno razmotrenim detaljnim protokolom koji se prije početka ispitivanja bilježi pisanim putem. Moraju postojati pisani, unaprijed utvrđeni sustavni postupci za organizaciju i izvođenje ispitivanja, sakupljanje podataka, dokumentiranje i provjeru ispitivanja djelotvornosti.

Sve studije djelotvornosti i ispitivanja potrebno je detaljno opisati kako bi se mogli ponoviti u kontrolnim studijama ili ispitivanjima koja se provode na zahtjev nadležnog tijela.

Ispitivanja djelotvornosti provedena u laboratoriju kontrolirana su ispitivanja, uključujući neliječene kontrolne životinje, osim ako je to opravdano zbog dobrobiti životinja, a djelotvornost se može dokazati na neki drugi način. Općenito, ta laboratorijska ispitivanja moraju biti potkrijepljena ispitivanjima koja su provedena u terenskim uvjetima, uključujući neliječene kontrolne životinje.

2.4.2. ZAHTJEVI U POGLEDU PODATAKA O DJELOTVORNOSTI

A. Pretkliničke studije

A.1. Podaci o kakvoći u pogledu upotrijebljenih serija proizvoda

A.2. Opis studije

B. Klinička ispitivanja

B.1. Kvalitativni podatci u pogledu upotrijebljenih serija proizvoda

B.2. Opis ispitivanja

C. Bibliografske informacije

2.5. GLAVNI SPIS ZA ANTIGEN CJEPIVA

Glavni spis za antigen cjepiva samostalni je dio odobrenja za stavljanje u promet dokumentacije zahtjeva za cjepivo, koja sadržava sve relevantne informacije o kakvoći u pogledu svake djelatne tvari koja je dio dotičnog veterinarsko-medicinskog proizvoda. Samostalni dio može biti zajednički za jedno ili više monovalentnih i/ili kombiniranih cjepiva koje predstavlja isti podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet.

2.6. DOKUMENTACIJA ZA VIŠE SOJEVA

Za cjepiva protiv slinavke i šapa, influence ptica i bolesti plavog jezika dostavlja se dokumentacija za više sojeva.

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 cjepiva protiv antigeno varijabilnih virusa.

DIO 3. – Tehnički zahtjevi za homeopatske veterinarsko-medicinske proizvode

3.1. UVOD

Zahtjevi opisani u dijelu 1. primjenjuju se na homeopatske veterinarsko-medicinske proizvode iz članka 88. sa sljedećim izmjenama.

3.2. KAKVOĆA

3.2.1. TERMINOLOGIJA

Latinski naziv za homeopatsku izvornu tinkturu opisanu u dokumentaciji zahtjeva za odobrenje 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 potrebno, daju se tradicionalni nazivi koji se upotrebljavaju u svakoj državi članici.

3.2.2. KONTROLA ISHODIŠNIH MATERIJALA

Pojedinosti i dokumenti o ishodišnim materijalima, odnosno materijalima korištenima od prve faze proizvodnje homeopatske izvorne tinkture do konačnog razrjeđenja koje treba umiješati u gotovi homeopatski veterinarsko-medicinski proizvod, a koji prate zahtjev, nadopunjuju se dopunskim podacima o homeopatskoj izvornoj tinkturi.

Opći zahtjevi u pogledu kakvoće odnose se na sve ishodišne i sirove materijale kao i međuproizvode tijekom proizvodnog procesa sve do konačnog razrjeđenja koje treba umiješati u gotovi homeopatski proizvod. Ako je prisutna toksična komponenta, potrebno ju je kontrolirati, ako je moguće, u konačnom razrjeđenju. Međutim, ako to nije moguće zbog znatnog razrjeđenja, toksičnu komponentu potrebno je kontrolirati u ranijoj fazi. Svaka faza proizvodnog procesa od ishodišnih materijala do konačnog razrjeđenja koji se uklapaju u gotovi proizvod mora biti u potpunosti opisana.

U slučaju razrjeđenja, te se faze razrjeđenja trebaju odvijati u skladu s homeopatskim proizvodnim metodama predviđenima u relevantnoj monografiji Europske farmakopeje ili, ako ona nije dostupna, u službenoj farmakopeji države članice.

3.2.3. KONTROLNA ISPITIVANJA GOTOVOG VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Svaku iznimku od općih zahtjeva u pogledu kakvoće podnositelj zahtjeva mora u potpunosti opravdati.

Obavlja se identifikacija i utvrđivanje svih sastavnica koje mogu imati toksikološki učinak. Ako se može opravdati da identifikacija i/ili utvrđivanje svih toksikološki značajnih sastavnica nije moguća, primjerice zbog njihova razrjeđenja u gotovom veterinarsko-medicinskom proizvodu, kakvoća se dokazuje potpunom validacijom proizvodnog procesa i procesa razrjeđivanja.

3.2.4. ISPITIVANJE STABILNOSTI

Potrebno je dokazati stabilnost gotovog proizvoda. Podaci o stabilnosti homeopatskih izvornih tinktura općenito su prenosivi na od njih dobivena razrjeđenja ili potencijacije. Ako radi stupnja razrjeđenja nije moguća identifikacija ili utvrđivanje djelatne tvari, moguće je uzeti u obzir podatke o stabilnosti farmaceutskog oblika.

3.3. NEŠKODLJIVOST

Zahtjevi u pogledu neškodljivosti utvrđeni u dijelu 1. primjenjuju se na registraciju homeopatskih veterinarsko-medicinskih proizvoda iz članka 88., ne dovodeći u pitanje odredbe Uredbe (EZ) br. 470/2009 za tvari koje su uključene u homeopatske izvorne tinkture namijenjene primjeni na vrstama životinja koje se upotrebljavaju za proizvodnju hrane.

Potrebno je opravdati bilo kakvu izostavljenu informaciju, tj. potrebno je opravdati zašto je moguće odobriti prihvatljivu razinu neškodljivosti iako neke studije nedostaju.

PRILOG III.

Zahtjevi za skraćenu i smanjenu dokumentaciju za zahtjeve za odobrenja za stavljanje u promet

1. Generički veterinarsko-medicinski proizvodi

Zahtjevi za generičke veterinarsko-medicinske proizvode sadržavaju dokumentaciju iz Priloga I., podatke o kakvoći i podatke kojima se dokazuje da proizvod ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav u djelatnim tvarima i isti farmaceutski oblik kao i referentni veterinarsko-medicinski proizvod te podatke kojima se dokazuje bioistovrijednost s referentnim veterinarsko-medicinskim proizvodom.

Svi oralni farmaceutski oblici s neposrednim otpuštanjem smatraju se istim farmaceutskim oblikom.

O svakoj tvrdnji u sažetku svojstava proizvoda koja nije poznata ili izvedena iz značajki veterinarsko-medicinskog proizvoda i/ili njegova terapijska skupina raspravlja se u nekliničkim ili kliničkim pregledima i sažecima te je se potkrijepljuje objavljenom literaturom, dopunskim studijama ili i jednim i drugim.

Sljedeće informacije dostavljaju se kao dio zahtjeva:

- temelj za izjavu o esencijalnoj sličnosti,
- sažetak nečistoća koje se nalaze u serijama djelatnih tvari kao i onih u gotovom veterinarsko-medicinskom proizvodu (i, ako je to potrebno, proizvode raspadanja koji se javljaju tijekom čuvanja), kako je predloženo za uporabu u proizvodu zajedno s procjenom tih nečistoća,
- procjenu studija bioistovrijednosti ili opravdanje zašto studije nisu izvedene,
- ako je primjenjivo, podnositelj zahtjeva osigurava dopunske podatke radi prikazivanja istovrijednosti svojstava neškodljivosti i djelotvornosti različitih soli, estera ili derivata odobrene djelatne tvari; ti podaci uključuju dokaz da ne postoji promjena u farmakokinetici ili farmakodinamici terapijske tvari i/ili toksičnosti, što bi moglo utjecati na profil neškodljivosti/djelotvornosti.

Za generičke veterinarsko-medicinske proizvode namijenjene za primjenu u mišić, potkožno ili transdermalno, potrebno je osigurati sljedeće dopunske podatke:

- dokaz kojim se prikazuje ekvivalent ili različito izlučivanje rezidua s mjesta primjene, što može biti potkrijepljeno odgovarajućim studijama o izlučivanju rezidua,
- dokaz kojim se prikazuje podnošljivost ciljne životinje na mjestu primjene, što može biti potkrijepljeno odgovarajućim studijama o podnošljivosti ciljne životinje.

2. Slični biološki veterinarsko-medicinski proizvodi

Ako biološki veterinarsko-medicinski proizvod koji je sličan referentnom biološkom veterinarsko-medicinskom proizvodu ne udovoljava uvjetima u definiciji generičkog veterinarsko-medicinskog proizvoda, podaci koji se moraju dostaviti nisu ograničeni na farmaceutske, kemijske i biološke podatke, pokrijepljene podacima o bioistovrijednosti i bioraspoloživosti. U takvim slučajevima osiguravaju se dopunski podaci, posebno o neškodljivosti i djelotvornosti proizvoda.

3. Bibliografski zahtjevi

Za veterinarsko-medicinske proizvode čije djelatne tvari jesu i/ili su bile u „čvrsto uspostavljenoj veterinarskoj uporabi”, kako se spominje u članku 20., s dokumentiranom djelotvornošću i prihvatljivom razinom neškodljivosti, primjenjuje se sljedeće:

A. Informacije navedene u Prilogu I.

B. Podaci o kakvoći.

C. Detaljna znanstvena bibliografija koja se odnosi na sve aspekte neškodljivosti i djelotvornosti.

D. Post-marketinško iskustvo s ostalim proizvodima koji sadržavaju iste sastavnice.

Nije dopušteno pozivanje na znanstvenu literaturu u skladu sa stavkom 1. ako se zahtjevom predviđa nova indikacija tvari u uspostavljenoj uporabi.

Izvešća o procjeni koja je objavila Agencija kao rezultat ocjenjivanja zahtjeva za najveće dopuštene količine rezidua u skladu s Uredbom (EZ) br. 470/2009 mogu se koristiti kao odgovarajuća znanstvena literatura iz stavka 1., posebno u svrhu dokazivanja neškodljivosti djelatne tvari.

4. Kombinirani veterinarsko-medicinski proizvodi

Podaci opisani u Prilogu II. osiguravaju se za kombinirani veterinarsko-medicinski proizvod. Nije nužno osigurati studije o neškodljivosti i djelotvornosti svake djelatne tvari. Ipak treba biti moguće uključiti podatke o pojedinačnim tvarima u zahtjevu za određenu kombinaciju.

Podnošenje podataka o svakoj pojedinačnoj djelatnoj tvari, u skladu s traženim ispitivanjima o sigurnosti korisnika, studijama o izlučivanju rezidua i kliničkim studijama o proizvodu s fiksnom kombinacijom, može se smatrati primjerenim opravdanjem za izostavljanje podataka o kombiniranom proizvodu, temeljeno na osnovama dobrobiti životinja i nepotrebnom testiranju na životinjama, osim ako postoji sumnja na međudjelovanje koje dovodi do dodatne toksičnosti.

Ako je to primjenjivo, dostavljaju se podaci u pogledu mjesta proizvodnje i procjene neškodljivosti stranih tvari.

5. Zahtjevi za davanje informiranog pristanka

Zahtjevi koji se temelje na članku 19. sadržavaju podatke opisane u Prilogu I. pod uvjetom da je nositelj odobrenja za stavljanje u promet za izvorni veterinarsko-medicinski proizvod dao svoj pristanak za upućivanje na dokumentaciju s podacima o neškodljivosti i djelotvornosti tog proizvoda. U tom slučaju nema potrebe za podnošenjem detaljnih i kritičkih sažetaka o kakvoći, neškodljivosti i djelotvornosti.

6. Dokumentacija za zahtjeve u iznimnim okolnostima

Odobrenje za stavljanje u promet može se dodijeliti podložno određenim specifičnim uvjetima i ograničenjima kojima se od podnositelja zahtjeva zahtijeva uvođenje posebnih procedura, posebno u odnosu na neškodljivost i djelotvornost veterinarsko-medicinskog proizvoda ako, kako je predviđeno člankom 22., podnositelj zahtjeva može dokazati da nije u mogućnosti osigurati sveobuhvatne podatke o neškodljivosti i djelotvornosti pod normalnim uvjetima uporabe.

PRILOG IV.
KORELACIJSKA TABLICA

Direktiva 2001/82/EZ

Direktiva 2001/82/EZ	Ova Uredba
Članak 1.	Članak 4.
Članak 2. stavak 1. Članak 2. stavak 2. Članak 2. stavak 3.	Članak 2. stavak 1. Članak 3. Članak 2. stavci 2., 3. i 4.
Članak 3.	Članak 2. stavak 4.
Članak 4. stavak 2.	Članak 120.
Članak 5.	Članak 5.
Članak 6.	Članak 7. stavak 4.
Članak 7.	Članak 119.
Članak 8.	Članci 119. i 121.
Članak 9.	Članak 8.
Članak 10.	Članak 115.
Članak 11.	Članci 116. i 117.
Članak 12.	Članak 7.
Članak 13. stavak 1. Članak 13. stavci 2., 3. i 4.	Članak 16. Članak 18.
Članak 13.a	Članak 20.
Članak 13.b	Članak 17.
Članak 13.c	Članak 19.
Članak 14.	Članak 30.
Članak 16.	Članak 88.
Članak 17.	Članak 89.
Članak 18.	Članak 90.

Članak 19.	Članak 88.
Članak 20.	Članak 88.
Članak 21. stavak 1. Članak 21. stavak 2.	Članak 42. stavak 1. Članak 43.
Članak 22.	Članak 45.
Članak 23.	Članci 23. i 24.
Članak 24.	Članak 25.
Članak 25.	Članak 28.
Članak 26. stavak 3.	Članak 22.
Članak 27.	Članak 55.
Članak 27.a	Članak 53.
Članak 27.b	Članak 58.
Članak 28.	Članak 5. stavak 2.
Članak 30.	Članak 32.
Članak 31.	Članak 142.
Članak 32.	Članci 46. i 48.
Članak 33.	Članak 49.
Članak 35.	Članak 84.
Članak 36.	Članak 85.
Članak 37.	Članak 86.
Članak 38.	Članak 87.
Članak 39.	Članak 58.
Članak 44.	Članak 91.
Članak 45.	Članak 92.
Članak 46.	Članak 93.
Članak 47.	Članak 93.
Članak 48.	Članak 96.
Članak 50.	Članak 98.

Članak 51.	Članak 92.
Članak 52.	Članak 100.
Članak 53.	Članak 100.
Članak 55.	Članak 100.
Članak 56.	Članak 102.
Članak 58.	Članci 9. i 10.
Članak 59.	Članak 11.
Članak 60.	Članak 10. stavak 3.
Članak 61.	Članak 13.
Članak 65.	Članci 104. i 105.
Članak 66.	Članak 107.
Članak 67.	Članak 29.
Članak 68.	Članak 109.
Članak 69.	Članak 112.
Članak 70.	Članak 114.
Članak 71.	Članak 113.
Članak 72.	Članak 74.
Članak 73.	Članak 74.
Članak 74.	Članak 78.
Članak 75.	Članak 78.
Članak 76.	Članak 75.
Članak 78. stavak 2.	Članak 131.
Članak 80.	Članak 125.
Članak 81.	Članak 129.
Članak 83.	Članak 132.
Članak 84.	Članak 133.
Članak 85. stavak 3.	Članci 123. i 124.

Članak 87.	Članak 79. stavak 2.
Članak 88.	Članak 7. stavak 7.
Članak 95.	Članak 8. stavak 2.
Članak 95.a	Članak 122.