

420.

Na osnovu člana 95 tačka 3 Ustava Crne Gore donosim

U K A Z
O PROGLAŠENJU ZAKONA O DOPUNI ZAKONA O ŽELJEZNICI

Prolašavam **Zakon o dopuni Zakona o željeznici**, koji je donijela Skupština Crne Gore 28. saziva na sjednici Drugog vanrednog zasijedanja u 2026. godini, dana 19. februara 2026. godine.

Broj: 01-009/26-303/2

Podgorica, 20. februar 2026. godine

Predsjednik Crne Gore,
Jakov Milatović, s.r.

Na osnovu člana 82 stav 1 tačka 2 i člana 91 stav 1 Ustava Crne Gore, Skupština Crne Gore 28. saziva, na sjednici Drugog vanrednog zasijedanja u 2026. godini, dana 19. februara 2026. godine, donijela je

ZAKON
O DOPUNI ZAKONA O ŽELJEZNICI

Član 1

U Zakonu o željeznici („Službeni list CG“, broj 89/25), poslije člana 120 dodaje se novi član koji glasi:

„Vršenje poslova

Član 120a

Poslove regulatora utvrđene ovim zakonom do početka rada Agencije, vršiće Ministarstvo.“

Član 2

Ovaj zakon stupa na snagu danom objavljivanja u „Službenom listu Crne Gore“.

Broj: 14-2/25-3/8

EPA 806 XXVIII

Podgorica, 19. februar 2026. godine

Skupština Crne Gore 28. saziva

Predsjednik,
Andrija Mandić, s.r.

421.

Na osnovu člana 25 stav 2 Zakona o kozmetičkim proizvodima* („Službeni list CG“, broj 24/19), Ministarstvo zdravlja donijelo je

PRAVILNIK
O UTVRĐIVANJU LISTE ZABRANJENIH SUPSTANCI U KOZMETIČKIM PROIZVODIMA*

Član 1

Ovim pravilnikom utvrđuje se Lista zabranjenih supstanci u kozmetičkim proizvodima, koja je data u Prilogu i čini sastavni dio ovog pravilnika.

Član 2

Lista iz člana 1 ovog pravilnika objaviće se samo u elektronskom izdanju „Službenog lista Crne Gore“.

Član 3

Danom stupanja na snagu ovog pravilnika prestaje da važi Pravilnik o utvrđivanju Liste zabranjenih supstanci u kozmetičkim proizvodima* („Službeni list CG“ broj 141/21).

Član 4

Ovaj pravilnik stupa na snagu danom objavljivanja u „Službenom listu Crne Gore“.

Broj: 4-040/26-815/3

Podgorica, 19. februara 2026. godine

Ministar,
dr **Vojislav Šimun**, s.r.

*U ovaj pravilnik prenesena je Regulativa (EZ) broj 1223/2009 Evropskog parlamenta i Savjeta od 30. novembra 2009. godine o kozmetičkim proizvodima, i to Prilog II Spisak supstanci zabranjenih u kozmetičkim proizvodima i Prilog III Lista supstanci koje kozmetički proizvodi ne smiju sadržati osim u skladu sa navedenim ograničenjima

LISTA ZABRANJENIH SUPSTANCI U KOZMETIČKIM PROIZVODIMA*1. Spisak supstanci zabranjenih u kozmetičkim proizvodima*

Referentni broj	Identifikacija supstanca		
	Hemijski naziv /INN	CAS broj	EZ broj
a	B	c	d
1.	N-(5-hlorobenzoksazol-2-il)acetamid	35783-57-4	
2.	(2-acetoksietil)trimetilamonijevhidroksid (acetilkolin) i njegove soli	51-84-3	200-128-9
3.	Deanol aceglumat (INN)	3342-61-8	222-085-5
4.	Spironolakton (INN)	52-01-7	200-133-6
5.	[4-(4-hidroksi-3-jodofenoksi)-3,5-dijodofenil] sirćetnacid (Tiratrikol (INN)) i njene soli	51-24-1	200-086-1
6.	Metotreksat (INN)	59-05-2	200-413-8
7.	Aminokapronska kiselina (INN) i njene soli	60-32-2	200-469-3
8.	Cinhofen (INN), njegove soli, derivati i soli tih derivate	132-60-5	205-067-1

9.	Tiropropinska kisjelina (INN) i njene soli	51-26-3	
10.	Trihlorsirćetna kisjelina	76-03-9	200-927-2
11.	<i>Aconitum napellus</i> L. (lišće, korijen i galenski preparati)	84603-50-9	283-252-6
12.	Akonitin (glavni alkaloid u <i>Aconitum napellus</i> L.) i njegove soli	302-27-2	206-121-7
13.	<i>Adonis vernalis</i> L. i njegovi preparati	84649-73-0	283-458-6
14.	Epinefrin (INN)	51-43-4	200-098-7
15.	<i>Rauwolfia serpentina</i> L., alkaloidi i njihove soli	90106-13-1	290-234-1
16.	Alkil alkoholi, njihovi esteri, eteri i soli		
17.	Izoprenalin (INN)	7683-59-2	231-687-7
18.	Alil izotiocijanat	57-06-7	200-309-2
19.	Aloklamid (INN) i njegove soli	5486-77-1	
20.	Nalorfin (INN), njegove soli i eteri	62-67-9	200-546-1
21.	Simpatikomimetički amini koji djeluju na centralni nervni sastav: bilo koja supstanca s prvog popisa lijekova koji se izdaju na ljekarski recept i koji su navedeni u rezoluciji Vijeća Europe AP (69) 2	300-62-9	206-096-2

22.	Anilin, njegove soli i njegovi halogenirani i sulfonirani derivati	62-53-3	200-539-3
23.	Betoksikain (INN) i njegove soli	3818-62-0	
24.	Zoksazolamin (INN)	61-80-3	200-519-4
25.	Prokainamid (INN), njegove soli i derivati	51-06-9	200-078-8
26.	Benzidin	92-87-5	202-199-1
27.	Tuaminoheptan (INN), njegovi izomeri i soli	123-82-0	204-655-5
28.	Oktodrin (INN) i njegove soli	543-82-8	208-851-1
29.	2-amino-1,2-bis (4-metoksifenil)etanol i njegove soli	530-34-7	
30.	1,3-dimetilpentilamin i njegove soli	105-41-9	203-296-1
31.	4-aminosalicilna kiselina i njene soli	65-49-6	200-613-5
32.	Toluidini, njihovi izomeri, soli i halogenirani i sulfonirani derivati	26915-12-8	248-105-2
33.	Ksilidini, njihovi izomeri, soli i halogenirani i sulfonirani derivati	1300-73-8	215-091-4
34.	Imperatorin (9-(3-metilbut-2-eniloksi) furo[3,2-g]kromen-7-on)	482-44-0	207-581-1

35.	<i>Ammi majus L.</i> i njegovi galenski preparati	90320-46-0	291-072-4
36.	2,3-dikloro-2-metilbutan	507-45-9	
37.	Supstance sa androgenim dejstvom		
38.	Antracensko ulje	120-12-7	204-371-1
39.	Antibiotici		
40.	Antimon i njegova jedinjenja	7440-36-0	231-146-5
41.	<i>Apocynum cannabinum L.</i> i njegovi preparati	84603-51-0	283-253-1
42.	Apomorfin ((R) 5,6,6a7 – tetrahydro – 6 – metal -4H-dibenzo[de,g]-kinolin-10,11-diol) i njegove soli	58-00-4	200-360-0
43.	Arsen i njegova jedinjenja	7440-38-2	231-148-6
44.	<i>Atropa belladonna L.</i> i njegovi preparati	8007-93-0	232-365-9
45.	Atropin, njegove soli i derivati	51-55-8	200-104-8
46.	Barijumske soli, osim barijum sulfida pod uslovima iz Priloga III i barijum sulfata, lakova, soli i pigmenata pripremljenih od boja iz Priloga IV.		
47.	Benzen	71-43-2	200-753-7

48.	Benzimidazol-2(3H)-on	615-16-7	210-412-4
49.	Benzazepini i benzodiazepine	12794-10-4	
50.	1 – dimetilaminometil – 1-metilpropil benzoat (amilokain) i njegove soli	644-26-8	211-411-1
51.	2,2,6-trimetil-4-piperidil benzoat (eukain) i njegove soli	500-34-5	
52.	Izokarboksazid (INN)	59-63-2	200-438-4
53.	Bendroflumetiazid (INN) i njegovi derivati	73-48-3	200-800-1
54.	Berilijum i njegova jedinjenja	7440-41-7	231-150-7
55.	Brom, elementarni	7726-95-6	231-778-1
56.	Bretilium tosilat (INN)	61-75-6	200-516-8
57.	Karbromal (INN)	77-65-6	201-046-6
58.	Bromisoval (INN)	496-67-3	207-825-7
59.	Bromfeniramin (INN) i njegove soli	86-22-6	201-657-8
60.	Benzilonij bromid (INN)	1050-48-2	213-885-5

61.	Tettilamonijev bromid (INN)	71-91-0	200-769-4
62.	Brucin	357-57-3	206-614-7
63.	Tetrakain (INN) i njegove soli	94-24-6	202-316-6
64.	Mofebutazon (INN)	2210-63-1	218-641-1
65.	Tolbutamid (INN)	64-77-7	200-594-3
66.	Karbutamid (INN)	339-43-5	206-424-4
67.	Fenilbutazon (INN)	50-33-9	200-029-0
68.	Kadmijum i njegova jedinjenja	7440-43-9	231-152-8
69.	Kantaridi, <i>Cantharis vesicatoria</i>	92457-17-5	296-298-7
70.	Kantaridin	56-25-7	200-263-3
71.	Fenprobamat (INN)	673-31-4	211-606-1
72.	Karbazol nitroderivati		
73.	Ugljikov disulfid	75-15-0	200-843-6

74.	Katalaza	9001-05-2	232-577-1
75.	Cefelin i njegove soli	483-17-0	207-591-6
76.	<i>Chenopodium ambrosioides</i> L. (eterično ulje)	8006-99-3	
77.	2,2,2-trikloroetan-1,1-diol	302-17-0	206-117-5
78.	Hlor	7782-50-5	231-959-5
79.	Hlorpropamid (INN)	94-20-2	202-314-5
80.	Premješteno ili izbrisano		
81.	4-fenilazofenilen-1,3-diamin citrat hidrohlorid (krizoidin citrat-hidrohlorid)	5909-04-6	
82.	Hlorzoksazon (INN)	95-25-0	202-403-9
83.	2-Hloro-6-metilpirimidin-4-il-dimetilamin (Krimidin-ISO)	535-89-7	208-622-6
84.	Hlorprotiksen (INN) i njegove soli	113-59-7	204-032-8
85.	Hlofenamid (INN)	671-95-4	211-588-5
86.	<i>N,N</i> -bis(2-kloroetil)metilamin <i>N</i> -oksid i njegove soli	126-85-2	

87.	Hlormetin (INN) i njegove soli	51-75-2	200-120-5
88.	Ciklofosamid (INN) i njegove soli	50-18-0	200-015-4
89.	Manomustin (INN) i njegove soli	576-68-1	209-404-3
90.	Butanilikain (INN) i njegove soli	3785-21-5	
91.	Hloromezazon (INN)	80-77-3	201-307-4
92.	Triparanol (INN)	78-41-1	201-115-0
93.	2-[2(4-hlorofenil)-2-fenilacetil]indan-1,3-dion (hlorofacinon-ISO)	3691-35-8	223-003-0
94.	Hlorfenoksamin (INN)	77-38-3	
95.	Fenaglikodol (INN)	79-93-6	201-235-3
96.	Hloroetan	75-00-3	200-830-5
97.	Hrom;hromnakisjelina i njene soli	7440-47-3	231-157-5
98.	<i>Claviceps purpurea Tul.</i> , njegovi alkaloidi i galenski preparati	84775-56-4	283-885-8
99.	<i>Conium maculatum L.</i> (plod, prah, galenski preparati)	85116-75-2	285-527-6

100.	Gliciklamid (INN)	664-95-9	211-557-6
101.	Kobaltov benzensulfonat	23384-69-2	
102.	Kolhicin, njegove soli i derivati	64-86-8	200-598-5
103.	Kolhikozid i njegovi derivati	477-29-2	207-513-0
104.	<i>Colchicum autumnale</i> L. i njegovi galenski preparati	84696-03-7	283-623-2
105.	Konvalatoksin	508-75-8	208-086-3
106.	<i>Anamirta cocculus</i> L. (plod)		
107.	<i>Croton tiglium</i> L. (ulje)	8001-28-3	
108.	1-butil-3-(<i>N</i> -krotonoilsulfanilil)urea	52964-42-8	
109.	Kurare i kurarin	8063-06-7/22260-42-0	232-511-1/244-880-6
110.	Sintetički kurarizansi		
111.	Vodonikov cijanid i njegove soli	74-90-8	200-821-6
112.	Feklemin (INN); 2-(alfa-cikloheksilbenzil)- <i>N,N,N',N'</i> -tetraetil-1,3-propandiamin	3590-16-7	
113.	Ciklomenol (INN) i njegove soli	5591-47-9	227-002-6

114.	Natrijev heksaciklonat (INN)	7009-49-6	
115.	Heksapropimat (INN)	358-52-1	206-618-9
116.	Premješteno ili izbrisano		
117.	<i>O,O'</i> -diacetil- <i>N</i> -alil- <i>N</i> -normorfin	2748-74-5	
118.	Pipazetat (INN) i njegove soli	2167-85-3	218-508-8
119.	5-(α,β -dibromofenetil)-5-metilhidantoin	511-75-1	208-133-8
120.	<i>N,N</i> -pentametilenbis(trimetilamonijeve) soli, npr. Pentametonijev bromid (INN)	541-20-8	208-771-7
121.	<i>N,N'</i> -[(metilimino)dietilen]bis(etildimetilamonijeve) soli, npr. Azametonijev bromid (INN)	306-53-6	206-186-1
122.	Ciklarbamat (INN)	5779-54-4	227-302-7
123.	Klofenotan (INN); DDT (ISO)	50-29-3	200-024-3
124.	<i>N,N'</i> -heksametilenbis(trimetilamonijeve) soli, npr. Heksametonijev bromid (INN)	55-97-0	200-249-7
125.	Dikloroetani (etilen kloridi), npr. 1,2-dikloroetan	107-06-2	203-458-1
126.	Dikloroetileni (acetilen hloridi), npr. Viniliden hlorid (1,1-dikloretilen)	75-35-4	200-864-0

127.	Lisergid (INN) (LSD) i njegove soli	50-37-3	200-033-2
128.	2-dietilaminoetil 3-hidroksi-4-fenilbenzoat) i njegove soli	3572-52-9	222-686-2
129.	Cinhokain (INN) i njegove soli	85-79-0	201-632-1
130.	3-dietilaminopropil cinamat	538-66-9	
131.	<i>O,O'</i> -dietil- <i>O</i> -4-nitrofenil fosforotioat (Paration ISO)	56-38-2	200-271-7
132.	[Oksalilbis(iminoetilen)] bis [(<i>o</i> -hlorobenzil)dietilamonijeve] soli, npr. Ambenonijum hlorid (INN)	115-79-7	204-107-5
133.	Metiprilon (INN) i njegove soli	125-64-4	204-745-4
134.	Digitalin i svi heterozidi iz <i>Digitalis purpurea L.</i>	752-61-4	212-036-6
135.	7-[2-hidroksi-3-(2-hidroksietil- <i>N</i> -metilamino)propil]teofilin (Ksantinol)	2530-97-4	
136.	Dioksetedrin (INN) i njegove soli	497-75-6	207-849-8
137.	Piprokurarijev jodid (INN)	3562-55-8	222-627-0
138.	Propifenazon (INN)	479-92-5	207-539-2
139.	Tetrabenazin (INN) i njegove soli	58-46-8	200-383-6

140.	Kaptodiam (INN)	486-17-9	207-629-1
141.	Mefeklorazin (INN) i njegove soli	1243-33-0	
142.	Dimetilamin	124-40-3	204-697-4
143.	1,1-bis(dimetilaminometil)propil benzoat (amidrikain, alipin) i njegove soli	963-07-5	213-512-6
144.	Metapirilen (INN) i njegove soli	91-80-5	202-099-8
145.	Metamfepramon (INN) i njegove soli	15351-09-4	239-384-1
146.	Amitriptilin (INN) i njegove soli	50-48-6	200-041-6
147.	Metformin (INN) i njegove soli	657-24-9	211-517-8
148.	Izosorbit dinitrat (INN)	87-33-2	201-740-9
149.	Malononitril	109-77-3	203-703-2
150.	Sukcinonitril	110-61-2	203-783-9
151.	Dinitrofenol izomeri	51-28-5/329-71-5/573-56-8/25550-58-7	200-087-7/206-348-1/209-357-

			9/247-096-2
152.	Inprokvon (INN)	436-40-8	
153.	Dimevamid (INN) i njegove soli	60-46-8	200-479-8
154.	Difenilpiralin (INN) i njegove soli	147-20-6	205-686-7
155.	Sulfinpirazon (INN)	57-96-5	200-357-4
156.	<i>N</i> -(3 – karbamoil-3,3 – difenilpropil)- <i>N,N</i> -diizopropilmetil-amonijeve soli, npr. Izopropamid jodid (INN)	71-81-8	200-766-8
157.	Benaktizin (INN)	302-40-9	206-123-8
158.	Benzatropin (INN) i njegove soli	86-13-5	
159.	Ciklizin (INN) i njegove soli	82-92-8	201-445-5
160.	5,5-difenil-4-imidazolidon (doksenitoin (INN))	3254-93-1	221-851-6
161.	Probenecid (INN)	57-66-9	200-344-3
162.	Disulfiram (INN); tiram (INN)	97-77-8/137-26-8	202-607-8/205-286-2
163.	Emetin, njegove soli i derivati	483-18-1	207-592-1

164.	Efedrin i njegove soli	299-42-3	206-080-5
165.	Oksanamid (INN) i njegovi derivati	126-93-2	
166.	Eserin ili Fizostigmin i njegove soli	57-47-6	200-332-8
167.	4-aminobenzojeva kisjelina i njeni esteri sa slobodnomaminogrupom	150-13-0	205-753-0
168.	Kolinove soli i njihovi esteri, npr. Kolin hlorid (INN)	67-48-1	200-655-4
169.	Karamifen (INN) i njegove soli	77-22-5	201-013-6
170.	Dietil 4-nitrofenil fosfat (Paraokson ISO)	311-45-5	206-221-0
171.	Metetoheptazin (INN) i njegove soli	509-84-2	
172.	Oksfeneridin (INN) i njegove soli	546-32-7	
173.	Etoheptazin (INN) i njegove soli	77-15-6	201-007-3
174.	Meteptazin (INN) i njegove soli	469-78-3	
175.	Metilfenidat (INN) i njegove soli	113-45-1	204-028-6
176.	Doksilamin (INN) i njegove soli	469-21-6	207-414-2
177.	Tolboksan (INN)	2430-46-8	

178.	4-benziloksifenol i 4-etoksifenol	103-16-2/622-62-8	203-083-3/210-748-1
179.	Paretoksikain (INN) i njegove soli	94-23-5	205-246-4
180.	Fenozolon (INN)	15302-16-6	239-339-6
181.	Glutetimid (INN) i njegove soli	77-21-4	201-012-0
182.	Etilen oksid	75-21-8	200-849-9
183.	Bemegrid (INN) i njegove soli	64-65-3	200-588-0
184.	Valnoktamid (INN)	4171-13-5	224-033-7
185.	Haloperidol (INN)	52-86-8	200-155-6
186.	Parametazon (INN)	53-33-8	200-169-2
187.	Fluanizon (INN)	1480-19-9	216-038-8
188.	Trifluperidol (INN)	749-13-3	
189.	Fluorezon (INN)	2924-67-6	220-889-0
190.	Fluorouracil (INN)	51-21-8	200-085-6

191.	Fluoridna kisjelina, njene normalne soli, kompleksi i fluoridi, osim onih iz Priloga III.	7664-39-3	231-634-8
192.	Furfuriltrimetilamonijeve soli, npr. Furtretonij jodid (INN)	541-64-0	208-789-5
193.	Galantamin (INN)	357-70-0	
194.	Progestogeni		
195.	1,2,3,4,5,6-Heksahlorocikloheksan (BHC-ISO)	58-89-9	200-401-2
196.	(1R,4S,5R,8S)-1,2,3,4,10,10-heksahloro-6,7-epoksi-1,4,4a,5,6,7,8,8a-oktahidro-1,4:5,8-dimetanonaftalen (Endrin - ISO)	72-20-8	200-775-7
197.	Heksahloroetan	67-72-1	200-666-4
198.	(1R,4S,5R,8S)-1,2,3,4,10,10-heksahloro-1,4,4a,5,8,8a-heksahidro-1,4:5,8-dimetanonaftalen (Isodrin-ISO)	465-73-6	207-366-2
199.	Hidrastin, hidrastinin i njihove soli	118-08-1/6592-85-4	204-233-0/229-533-9
200.	Hidrazidi i njihove soli, npr. izoniazid (INN)	54-85-3	200-214-6
201.	Hidrazin, njegovi derivati i njihove soli	302-01-2	206-114-9
202.	Oktamoksin (INN) i njegove soli	4684-87-1	

203.	Varfarin (INN) i njegove soli	81-81-2	201-377-6
204.	Etil bis(4-hidroksi-2-okso-1-benzopiran-3-il)acetat i soli kisjeline	548-00-5	208-940-5
205.	Metokarbamol (INN)	532-03-6	208-524-3
206.	Propatilnitrat (INN)	2921-92-8	220-866-5
207.	4,4'-dihidroksi-3,3'-(3-metiltiopropiliden)dikumarin		
208.	Fenadiazol (INN)	1008-65-7	
209.	Nitroksolin (INN) i njegove soli	4008-48-4	223-662-4
210.	Hiosciamin, njegove soli i derivati	101-31-5	202-933-0
211.	<i>Hyoscyamus niger</i> L. (listovi, sjemenke, prah i galenski preparati)	84603-65-6	283-265-7
212.	Pemolin (INN) i njegove soli	2152-34-3	218-438-8
213.	Jod	7553-56-2	231-442-4
214.	Dekametilen-bis (trimetilamonijeve soli), npr. Dekametonij bromid (INN)	541-22-0	208-772-2
215.	Ipecacuanha (<i>Cephalis ipecacuanha</i> Brot. i srodne vrste), korijen, prah i galenski preparati	8012-96-2	232-385-8

216.	(2 – izopropilpent – 4-enoil)urea (apronalid)	528-92-7	208-443-3
217.	α -Santonin [(3S,5aR,9bS)-3,3a,4,5,5a,9b-heksahidro-3,5a,9-trimetilnafto [1,2-b] furan-2,8-dion]	481-06-1	207-560-7
218.	<i>Lobelia inflata</i> L. i njeni galenski preparati	84696-23-1	283-642-6
219.	Lobelin (INN) i njegove soli	90-69-7	202-012-3
220.	Barbiturati		
221.	Živa i njena jedinjenja, osim posebnih slučajeva iz Priloga V.	7439-97-6	231-106-7
222.	3,4,5-trimetoksifenetilamin (meskalin) i njegove soli	54-04-6	200-190-7
223.	Metaldehid	9002-91-9	
224.	2-(4-alil-2-metoksifenoksi)-N,N-dietilacetamid i njegove soli	305-13-5	
225.	Kumetarol (INN)	4366-18-1	224-455-1
226.	Dekstrometorfan (INN) i njegove soli	125-71-3	204-752-2
227.	2-metilheptilamin i njegove soli	540-43-2	
228.	Izometepten (INN) i njegove soli	503-01-5	207-959-6

229.	Mekamilamin (INN)	60-40-2	200-476-1
230.	Gvaifenesin (INN)	93-14-1	202-222-5
231.	Dikumarol (INN)	66-76-2	200-632-9
232.	Fenmetrazin (INN), njegovi derivati i soli	134-49-6	205-143-4
233.	Tiamazol (INN)	60-56-0	200-482-4
234.	3,4-dihidro-2-metoksi-2-metil-4-fenil-2H,5H-pirano [3,2-c]-[1] benzopiran-5-on (ciklokumarol)	518-20-7	208-248-3
235.	Karisoprodol (INN)	78-44-4	201-118-7
236.	Meprobamat (INN)	57-53-4	200-337-5
237.	Tefazolin (INN) i njegove soli	1082-56-0	
238.	Arekolin	63-75-2	200-565-5
239.	Poldin metilsulfat (INN)	545-80-2	208-894-6
240.	Hidroksizin (INN)	68-88-2	200-693-1
241.	2-Naftol	135-19-3	205-182-7

242.	1-i 2-Naftilamin i njihove soli	134-32-7/91-59-8	205-138-7/202-080-4
243.	3-(1-naftilmetil)-4-hidroksikumarin	39923-41-6	
244.	Nafazolin (INN) i njegove soli	835-31-4	212-641-5
245.	Neostigmin i njegove soli npr. Neostigmin bromid (INN)	114-80-7	204-054-8
246.	Nikotin i njegove soli	54-11-5	200-193-3
247.	Amil nitriti	110-46-3	203-770-8
248.	Anorganski nitriti uz iznimu natrijevog nitrita	14797-65-0	
249.	Nitrobenzen	98-95-3	202-716-0
250.	Nitrokrezoli i njihove soli s alkalijskim metalima	12167-20-3	
251.	Nitrofurantoin (INN)	67-20-9	200-646-5
252.	Furazolidon (INN)	67-45-8	200-653-3
253.	Nitroglicerini; Propan-1,2,3-triil trinitrat	55-63-0	200-240-8
254.	Acenokumarol (INN)	152-72-7	205-807-3

255.	Alkalijski pentacijanonitrozilferat (2-), npr.	14402-89-2/13755-38-9	238-373-9 / -
256.	Nitrostilbeni, njihovi homolozi i derivati		
257.	Noradrenalin i njegove soli	51-41-2	200-096-6
258.	Noskapin (INN) i njegove soli	128-62-1	204-899-2
259.	Gvanetidin (INN) i njegove soli	55-65-2	200-241-3
260.	Estrogeni		
261.	Oleandrin	465-16-7	207-361-5
262.	Hlortalidon (INN)	77-36-1	201-022-5
263.	Peletierin i njegove soli	2858-66-4/4396-01-4	220-673-6/224-523-0
264.	Pentakloroetan	76-01-7	200-925-1
265.	Pentaeritritil tetranitrat (INN)	78-11-5	201-084-3
266.	Petrikloral (INN)	78-12-6	
267.	Oktamilamin (INN) i njegove soli	502-59-0	207-947-0

268.	Pikrinska kisjelina	88-89-1	201-865-9
269.	Fenacemid (INN)	63-98-9	200-570-2
270.	Difenkloksazin (INN)	5617-26-5	
271.	2-fenilindan-1,3-dion (fenindion (INN))	83-12-5	201-454-4
272.	Etilfenacemid (feneturid (INN))	90-49-3	201-998-2
273.	Fenprokumon (INN)	435-97-2	207-108-9
274.	Feniramidol (INN)	553-69-5	209-044-7
275.	Triamteren (INN) i njegove soli	396-01-0	206-904-3
276.	Tetraetil pirofosfat (TEPP - ISO)	107-49-3	203-495-3
277.	Tritolil fosfat	1330-78-5	215-548-8
278.	Psilocibin (INN)	520-52-5	208-294-4
279.	Fosfor i metalni fosfidi	7723-14-0	231-768-7
280.	Talidomid (INN) i njegove soli	50-35-1	200-031-1

281.	<i>Physostigma venenosum Balf.</i>	89958-15-6	289-638-0
282.	Pikrotoksin	124-87-8	204-716-6
283.	Pilokarpin i njegove soli	92-13-7	202-128-4
284.	α -Piperidin-2-ilbenzil acetat, lijevorotirajući treoblik (levofacetoperan (INN)) i njegove soli	24558-01-8	
285.	Pipradrol (INN) i njegove soli	467-60-7	207-394-5
286.	Azaciklonol (INN) i njegove soli	115-46-8	204-092-5
287.	Bietamiverin (INN)	479-81-2	207-538-7
288.	Butopiprin (INN) i njegove soli	55837-15-5	259-848-7
289.	Olovo i njegova jedinjenja	7439-92-1	231-100-4
290.	Koniin	458-88-8	207-282-6
291.	<i>Prunus laurocerasus L.</i> (voda lovor višnje)	89997-54-6	289-689-9
292.	Metirapon (INN)	54-36-4	200-206-2
293.	Radioaktivne supstance, kako su definisane Direktivom 96/29/Euratom ⁽¹⁾ o utvrđivanju		

	osnovnih sigurnosnih normi za zaštitu zdravlja radnika i javnosti od opasnosti jonizujućeg zračenja		
294.	<i>Juniperus sabina L.</i> (listovi, eterično ulje i galenski preparati)	90046-04-1	289-971-1
295.	Hioscin, njegove soli i derivati	51-34-3	200-090-3
296.	Selen i njegova jedinjenja, osim selenovog disulfida u uslovima utvrđenim pod referentnim brojem 49 Priloga III.	7782-49-2	231-957-4
297.	<i>Solanum nigrum L.</i> i njegovi galenski preparati	84929-77-1	284-555-6
298.	Sparteina (INN) i njegove soli	90-39-1	201-988-8
299.	Glukokortikoidi (kortikosteroidi)		
300.	<i>Datura stramonium L.</i> i njeni galenski preparati	84696-08-2	283-627-4
301.	Strofantini, njihovi aglukoni i njihovi odnosi derivati	11005-63-3	234-239-9
302.	Vrste <i>Strophantus</i> i njihovi galenski preparati		
303.	Strihnin i njegove soli	57-24-9	200-319-7
304.	Sultiam (INN)	61-56-3	200-511-0
305.	Neodimij i njegove soli	7440-00-8	231-109-3

306.	Tiotepa (INN)	52-24-4	200-135-7
307.	<i>Pilocarpus jaborandi</i> Holmes i njegovi galenski preparati	84696-42-4	283-649-4
308.	Telur i njegova jedinjenja	13494-80-9	236-813-4
309.	Ksilometazolin (INN) i njegove soli	526-36-3	208-390-6
310.	Tetrakloroetilen	127-18-4	204-825-9
311.	Ugljenik tetrahlorid	56-23-5	200-262-8
312.	Heksaetil tetrafosfat	757-58-4	212-057-0
313.	Talijum i njegova jedinjenja	7440-28-0	231-138-1
314.	<i>Thevetia neriifolia</i> Juss., glikozidni ekstrakt	90147-54-9	290-446-4
315.	Etionamid (INN)	536-33-4	208-628-9
316.	Fenotiazin (INN) i njegova jedinjenja	92-84-2	202-196-5
317.	Tiourea i njeni derivati, osim onih sa spiska iz Priloga III.	62-56-6	200-543-5
318.	Mefenezin (INN) i njegovi esteri	59-47-2	200-427-4

319.	Tranilcipromin (INN) i njegove soli	155-09-9	205-841-9
320.	Trihloronitrometan (hloropikrin)	76-06-2	200-930-9
321.	2,2,2-tribromoetanol (tribromoetilni alkohol)	75-80-9	200-903-1
322.	Triklormetin (INN) i njegove soli	817-09-4	212-442-3
323.	Tretamin (INN)	51-18-3	200-083-5
324.	Galamin trietjodid (INN)	65-29-2	200-605-1
325.	<i>Urginea scilla</i> Stern i njeni galenski preparati	84650-62-4	283-520-2
326.	Veratrin, njegove soli i galenski preparati	8051-02-3	613-062-00-4
327.	<i>Schoenocaulon officinale</i> Lind. (sjemenke i galenski preparati)	84604-18-2	283-296-6
328.	<i>Veratrum</i> spp. i njihovi preparati	90131-91-2	290-407-1
329.	Vinil hlorid monomer	75-01-4	200-831-0
330.	Ergokalciferol (INN) i kolekalciferol (vitamini D ₂ i D ₃)	50-14-6/67-97-0	200-014-9/200-673-2
331.	Johimbin i njegove soli	146-48-5	205-672-0

332.	Dimetilsulfoksid (INN)	67-68-5	200-664-3
333.	Difenhidramin (INN) i njegove soli	58-73-1	200-396-7
334.	4-tert-Butilfenol	98-54-4	202-679-0
335.	4-tert-Butilpirokatehol	98-29-3	202-653-9
336.	Dihidrotahisterol (INN)	67-96-9	200-672-7
337.	Dioksan	123-91-1	204-661-8
338.	Morfolin i njegove soli	110-91-8	203-815-1
339.	2-[4-metoksibenzil-N-(2-piridil)amino]etildimetilamin maleat (Mepiramin maleat; pirilamin maleat)	59-33-6	200-422-7
340.	Tripelenamin (INN)	91-81-6	202-100-1
341.	Tetrahlorosalicilanilidi	7426-07-5	
342.	Dihlorosalicilanilidi	1147-98-4	
343.	Bitionol (INN)	97-18-7	202-565-0
344.	Tiuram monosulfidi	97-74-5	202-605-7

345.	Dimetilformamid (<i>N,N</i> -dimetilformamid)	68-12-2	200-679-5
346.	4-fenilbut-3-en-2-on (benziliden aceton)	122-57-6	204-555-1
347.	Furokumarini (npr. trioksisalen (INN), 8-metoksipsoralen, 5-metoksipsoralen), osim u normalnom sadržaju u prirodnim ekstraktima. U proizvodima za zaštitu od sunca i proizvodima za tamnjenje kože sadržaj mora biti manji od 1 mg/kg.	3902-71-4/298-81-7/484-20-8	223-459-0/206-066-9/207-604-5
348.	Safrol, osim u normalnom sadržaju u prirodnim ekstraktima i ako koncentracija ne prelazi: 100 ppm u gotovom proizvodu, 50 ppm u proizvodima za higijenu zuba i usne duplje, te pod uslovom da safrol nije prisutan u zubnim pastama namijenjenim isključivo djeci	94-59-7	202-345-4
349.	5,5'-di-izopropil-2,2'-dimetilbifenil-4,4'-diil dihipojodit (timol jodid)	552-22-7	209-007-5
350.	3'-etil-5',6',7',8'-tetrahidro-5',5',8',8'-tetrametil-2'-acetonafton ili 7-acetil-6-etil-1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen (AETT; Versalid)	88-29-9	201-817-7
351.	o-fenilendiamin i njegove soli	95-54-5	202-430-6
352.	4-metil-m-fenilendiamin(toluen-2,4-diamin) i njegove soli	95-80-7	202-453-1
353.	Aristolohijska kiselina i njene soli; <i>Aristolochia spp.</i> i njeni preparati	475-80-9/313-67-7/15918-62-4	202-499-6/206-238-3/-

354.	Hloroform	67-66-3	200-663-8
355.	2,3,7,8-tetrahlorodibenzo-p-dioksin (TCDD)	1746-01-6	217-122-7
356.	2,6-dimetil-1,3-dioksan-4-il acetat (dimetoksan)	828-00-2	212-579-9
357.	Pirition natrijum (INN) ⁽¹⁾	3811-73-2	223-296-5
358.	N-(triklormetiltio)-4-cikloheksen-1,2-dikarboksimid (Kaptan - ISO)	133-06-2	205-087-0
359.	2,2'-dihidroksi-3,3',5,5',6,6'-heksahlorodifenilmetan (Heksahlorofen (INN))	70-30-4	200-733-8
360.	6-(piperidinil)-2,4-pirimidindiamin 3-oksidi (Minoksidil (INN)) i njegove soli	38304-91-5	253-874-2
361.	3,4',5-tribromosalicilanilid (Tribromsalan (INN))	87-10-5	201-723-6
362.	<i>Phytolacca spp.</i> i njeni preparati	65497-07-6/60820-94-2	
363.	Tretinoin (INN) (Retinoična kisjelina i njene soli)	302-79-4	206-129-0
364.	1-metoksi-2,4-diaminobenzen (2,4-diaminoanisol – CI 76050) i njegove soli	615-05-4	210-406-1
365.	1-metoksi-2,5-diaminobenzen (2,5-diaminoanisol) i njegove soli	5307-02-8	226-161-9
366.	Boja CI 1214	3118-97-6	221-490-4

367.	BojaCI 26105 (Solvent Red 24)	85-83-6	201-635-8
368.	BojaCI 42555 (Basic Violet 3) BojaCI 42555:1 BojaCI 42555:2	548-62-9 467-63-0	208-953-6 207-396-6
369.	Amil 4-dimetilaminobenzoat, smjesa izomera (Padimat A (INN))	14779-78-3	238-849-6
370.	2-amino-4-nitrofenol	99-57-0	202-767-9
371.	2-amino-5-nitrofenol	121-88-0	204-503-8
372.	11- α -hidroksipregn-4-en-3,20-dion i njegovi esteri	80-75-1	201-306-9
373.	BojaCI 42640 [4-[[4-(dimetilamino)fenil][4-[etil(3-sulfonatobenzil)amino]fenil]metilen]cikloheksa-2,5-dien-1-iliden](etil)(3-sulfonatobenzil)amonijum, natrijeva sol	1694-09-3	216-901-9
374.	BojaCI 13065	587-98-4	209-608-2
375.	BojaCI 42535 (Basic Violet 1)	8004-87-3	
376.	Boja CI 61554 (Solvent Blue 35)	17354-14-2	241-379-4
377.	Antiandrogeni sa steroidnom strukturom		

378.	Cirkonijum i njegova jedinjenja, osim supstanci navedenih u ovom Prilogu i cirkonijevih lakova, pigmenata ili soli boja u skladu sa Zakonom.	7440-67-7	231-176-9
379.	Acetonitril	75-05-8	200-835-2
380.	Tetrahidrozolin (Tetrizolin (INN)) i njegove soli	84-22-0	201-522-3
381.	Hidroksi-8-kinolin i njegov sulfat bis(8-hidroksikinolinijum) sulfat, osim upotrebe sulfata iz ovog Priloga.	148-24-3 134-31-6	205-711-1 205-137-1
382.	Ditio-2,2'-bispiridin-dioksid 1,1' (aditiv sa trihidriranim magnezijevim sulfatom) – (Pirition disulfid + magnezijev sulfat)	43143-11-9	256-115-3
383.	BojaCI 12075 (Pigment Orange 5) i njegovi lakovi, pigmenti i soli	3468-63-1	222-429-4
384.	BojaCI 45170 and CI 45170:1 (Basic Violet 10)	81-88-9/509-34-2	201-383-9/208-096-8
385.	Lidokain (INN)	137-58-6	205-302-8
386.	1,2-Epoksibutan	106-88-7	203-438-2
387.	BojaCI 15585	5160-02-1/2092-56-0	225-935-3/218-248-5
388.	Stroncijev laktat	29870-99-3	249-915-9

389.	Stroncijev nitrat	10042-76-9	233-131-9
390.	Pramokain (INN)	140-65-8	205-425-7
391.	4-etoksi-m-fenilenediamin i njegove soli	5862-77-1	
392.	2,4-diaminofeniletanol i njegove soli	14572-93-1	
393.	Pirokatehol (Katehol)	120-80-9	204-427-5
394.	Pirogalol	87-66-1	201-762-9
395.	Nitrozamini, npr. dimetilnitrozoamin, nitrozodipropilamin; 2,2'-(nitrozoimino)bisetanol	62-75-9/621-64-7/1116-54-7	200-549-8/210-698-0/214-237-4
396.	4-amino-2-nitrofenol	119-34-6	204-316-1
397.	2-metil-m-fenilenediamin (toluen-2,6-diamin)	823-40-5	212-513-9
398.	4 – tert – Butil – 3 – metoksi-2,6-dinitrotoluen (Musk Ambrette)	83-66-9	201-493-7
399.	3,3-bis(4-hidroksifenil)ftalid (Fenolftalein (INN))	77-09-8	201-004-7
400.	3 – imidazole – 4-ilakrilna kisjelina (Urokaninska kisjelina) i njen etilni ester	104-98-3/27538-35-8	203-258-4/248-515-1

401.	Sirovi i rafinirani katran kamenog uglja	8007-45-2	232-361-7
402.	1,1,3,3,5-pentametil-4,6-dinitroindan (mosken)	116-66-5	204-149-4
403.	5-terc-butil-1,2,3-trimetil-4,6-dinitrobenzen (mošus tibetanski)	145-39-1	205-651-6
404.	Ulje korijena omana (<i>Inula helenium L.</i>) kada se koristi kao mirisni sastojak	97676-35-2	
405.	Benzilcijanid kada se koristi kao mirisni sastojak	140-29-4	205-410-5
406.	Ciklamen alkohol kada se koristi kao mirisni sastojak	4756-19-8	225-289-2
407.	Dietilmaleat kada se koristi kao mirisni sastojak	141-05-9	205-451-9
408.	3,4-dihidrokumarin kada se koristi kao mirisni sastojak	119-84-6	204-354-9
409.	2,4-dihidroksi-3-metilbenzaldehyd kada se koristi kao mirisni sastojak	6248-20-0	228-369-5
410.	3,7-dimetil-2-okten-1-ol (6,7-dihidrogeraniol) kada se koristi kao mirisni sastojak	40607-48-5	254-999-5
411.	4,6-dimetil-8-tert-butilkumarin kada se koristi kao mirisni sastojak	17874-34-9	241-827-9
412.	Dimetil citrkonat kada se koristi kao mirisni sastojak	617-54-9	
413.	7,11-dimetil-4,6,10-dodekatrien-3-on (pseudometilionon) kada se koristi kao mirisni sastojak	26651-96-7	247-878-3

414.	6,10-dimetil-3,5,9-undekatrien-2-on (pseudoionon) kada se koristi kao mirisni sastojak	141-10-6	205-457-1
415.	Difenilamin kada se koristi kao mirisni sastojak	122-39-4	204-539-4
416.	Etil akrilat kada se koristi kao mirisni sastojak	140-88-5	205-438-8
417.	Apsolut iz lišća smokve (<i>Ficus carica L.</i>) kada se koristi kao mirisni sastojak	68916-52-9	
418.	trans-2-heptenal kada se koristi kao mirisni sastojak	18829-55-5	242-608-0
419.	trans-2-heksenal dietilacetal kada se koristi kao mirisni sastojak	67746-30-9	266-989-8
420.	trans-2-heksenal dimetilacetal kada se koristi kao mirisni sastojak	18318-83-7	242-204-4
421.	Hidroabietilni alkohol kada se koristi kao mirisni sastojak	13393-93-6	236-476-3
422.	6-izopropil-2-dekahidronaftalenol kada se koristi kao mirisni sastojak	34131-99-2	251-841-7
423.	7-metoksikumarin kada se koristi kao mirisni sastojak	531-59-9	208-513-3
424.	4-(4-metokisfenil)-3-buten-2-on (anisiliden aceton) kada se koristi kao mirisni sastojak	943-88-4	213-404-9
425.	1-(4-metoksifenil)-1-penten-3-on (alfa-metilanisilidenaceton) kada se koristi kao mirisni sastojak	104-27-8	203-190-5
426.	Metil trans-2-butenat kada se koristi kao mirisni sastojak	623-43-8	210-793-7

427.	7-metilkumarin kada se koristi kao mirisni sastojak	2445-83-2	219-499-3
428.	5-metil-2,3-heksandion (acetil izovaleril) kada se koristi kao mirisni sastojak	13706-86-0	237-241-8
429.	2-pentilidencihloheksanon kada se koristi kao mirisni sastojak	25677-40-1	247-178-8
430.	3,6,10-trimetil-3,5,9-undekatrien-2-on (pseudo-izometil jonon) kada se koristi kao mirisni sastojak	1117-41-5	214-245-8
431.	Verbena esencijalna ulja (<i>Lippia citriodora</i> Kunth.) i derivati, osim koncentrata kada se koriste kao mirisni sastojak	8024-12-2	285-515-0
432.	6-(2-Hloroetil)-6-(2-metoksietoksi)-2,5,7,10-tetraoksa-6-silaundekan	37894-46-5	253-704-7
433.	Kobaltov dihlorid	7646-79-9	231-589-4
434.	Kobaltov sulfat	10124-43-3	233-334-2
435.	Niklov monoksid	1313-99-1	215-215-7
436.	Diniklov trioksid	1314-06-3	215-217-8
437.	Niklov dioksid	12035-36-8	234-823-3
438.	Triniklov disulfid	12035-72-2	234-829-6
439.	Niklov tetrakarbonil	13463-39-3	236-669-2

440.	Niklov sulfide	16812-54-7	240-841-2
441.	Kalijum bromat	7758-01-2	231-829-8
442.	Ugljenik monoksid	630-08-0	211-128-3
443.	1,3-butadien, vidjeti takođe unose 464-611	106-99-0	203-450-8
444.	Izobutan, ako sadrži $\geq 0,1$ % m/m butadiena	75-28-5	200-857-2
445.	Butan, ako sadrži $\geq 0,1$ % m/m butadiena	106-97-8	203-448-7
446.	Gasovi (naftni), C ₃₋₄ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68131-75-9	268-629-5
447.	Rastvornigas (naftni), frakcionisana apsorpcija, katalitički krekovanog destilata i benzene, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68307-98-2	269-617-2
448.	Rastvornigas (naftni), frakcionisani stabilizator katalitički polimerizovanih benzena, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68307-99-3	269-618-8
449.	Rastvornigas (naftni), frakcionisani stabilizator katalitički reformisanog benzina, bez vodonik-sulfid, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiena	68308-00-9	269-619-3
450.	Rastvornigas (naftni), striper za obradu krekovanog destilata vodonikom, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68308-01-0	269-620-9

451.	Rastvornigas (naftni), apsorber katalitički krekanog gasnog ulja, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiena	68308-03-2	269-623-5
452.	Rastvornigas (naftni), postrojenje za rekuperaciju gasa, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiena	68308-04-3	269-624-0
453.	Rastvornigas (naftni), postrojenje za rekuperaciju gasa, deetanizer, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiena	68308-05-4	269-625-6
454.	Rastvornigas (naftni), frakcionator hidrodesulfurisanog destilata i hidrodesulfurisanog benzina, bez kisjelina, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68308-06-5	269-626-1
455.	Rastvornigas (naftni), striper hidrodesulfurisanog vakuumskog gasnog ulja, bez vodonik-sulfida, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68308-07-6	269-627-7
456.	Rastvornigas (naftni), stabilizator frakcionacije izomernog benzina, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68308-08-7	269-628-2
457.	Rastvornigas (naftni), stabilizator lakog primarnog benzina, bez vodonik-sulfida, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68308-09-8	269-629-8
458.	Rastvornigas (naftni), hidrodesulfurisani primarni destilat, bez vodonik-sulfida, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68308-10-1	269-630-3
459.	Rastvornigas (naftni), propan-propilen sirovina za alkilaciju iz deetanizera, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68308-11-2	269-631-9

460.	Rastvornigas (naftni), hidrodesulfurisano vakuumsko gasno ulje, bez vodonik-sulfida, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68308-12-3	269-632-4
461.	Gasovi (naftni), katalizirani krekanog vršni produkti, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68409-99-4	270-071-2
462.	Alkani, C ₁₋₂ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68475-57-0	270-651-5
463.	Alkani, C ₂₋₃ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68475-58-1	270-652-0
464.	Alkani, C ₃₋₄ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68475-59-2	270-653-6
465.	Alkani, C ₄₋₅ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68475-60-5	270-654-1
466.	Gorivi gasovi, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68476-26-6	270-667-2
467.	Gorivi gasovi,, destilati nafte, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68476-29-9	270-670-9
468.	Ugljovodonici, C ₃₋₄ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68476-40-4	270-681-9
469.	Ugljovodonici, C ₄₋₅ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68476-42-6	270-682-4
470.	Ugljovodonici, C ₂₋₄ , bogati s C ₃ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68476-49-3	270-689-2
471.	Naftni gasovi, ukapljeni, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68476-85-7	270-704-2
472.	Naftni gasovi, ukapljeni, zaslađeni, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68476-86-8	270-705-8

473.	Gasovi (naftni), C ₃₋₄ , bogati izobutanom, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-33-8	270-724-1
474.	Destilati (naftni), C ₃₋₆ , bogati piperilenom, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-35-0	270-726-2
475.	Gasovi (naftni), sirovina aminskog sistema, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-65-6	270-746-1
476.	Gasovi (naftni), iz hidrodesulfurizacije benzena, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-66-7	270-747-7
477.	Gasovi (naftni), iz reciklirajućeg toka pri proizvodnji benzena, bogati vodonikom, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68477-67-8	270-748-2
478.	Gasovi (naftni), mješavina ulja, bogati vodonikom i azotom, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-68-9	270-749-8
479.	Gasovi (naftni), vršni produkt splitera butana, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-69-0	270-750-3
480.	Gasovi (naftni), C ₂₋₃ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68477-70-3	270-751-9
481.	Gasovi (naftni), katalitički krekovanog gasnog ulja, produkti s dna depropanizera, bogati C ₄ , bez kisjelina, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-71-4	270-752-4
482.	Gasovi (naftni), katalitički krekovanog gasnog ulja, produkti s dna depropanizera, bogati C ₃₋₅ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-72-5	270-754-5
483.	Gasovi (naftni), katalitički krekovani benzen, produkti s vrha depropanizera, bogati C ₃ , bez kisjelina, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-73-6	270-755-0

484.	Gasovi (naftni), katalitičko krekovanje, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-74-7	270-756-6
485.	Gasovi (naftni), katalitičko krekovanje, bogati C ₁₋₅ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-75-8	270-757-1
486.	Gasovi(naftni), katalitički polimerizovana frakcija s vrha stabilizatora, bogati C ₂₋₄ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-76-9	270-758-7
487.	Gasovi (naftni), vršni produkti stripera katalitički reformisanog benzina, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-77-0	270-759-2
488.	Gasovi (naftni), katalitički reforming, bogati C ₁₋₄ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-79-2	270-760-8
489.	Gasovi (naftni), reciklirani tok katalitičkog reforminga frakcije C ₆₋₈ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-80-5	270-761-3
490.	Gasovi (naftni), frakcija C ₆₋₈ iz katalitičkog reforminga, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-81-6	270-762-9
491.	Gasovi (naftni), reciklirani tok katalitičkog reforminga frakcije C ₆₋₈ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-82-7	270-763-4
492.	Gasovi (naftni), C ₃₋₅ sirovina za oleinsko-parafinsku alkilaciju, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-83-8	270-765-5
493.	Gasovi (naftni), povratni tok C ₂ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-84-9	270-766-0
494.	Gasovi (naftni), bogati C ₄ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-85-0	270-767-6

495.	Gasovi (naftni), vršnu proizvodideetanizera, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-86-1	270-768-1
496.	Gasovi (naftni), vršni proizvodideizobutanizera, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-87-2	270-769-7
497.	Gasovi (naftni), suvi depropaniz, bogati propenom, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-90-7	270-772-3
498.	Gasovi (naftni), vršni proizvodi depropanizera, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-91-8	270-773-9
499.	Gasovi (naftni), suvo-kisjeli, iz gasno-koncentracione jedinice, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-92-9	270-774-4
500.	Gasovi (naftni), gasno-koncentracijski reapsorber destilacije, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68477-93-0	270-776-5
501.	Gasovi (naftni), vršni proizvodi depropanizera pogona za rekuperaciju gasa, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68477-94-1	270-777-0
502.	Gasovi (naftni), sirovina za Girbatol jedinicu, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68477-95-2	270-778-6
503.	Gasovi (naftni), iz apsorbera vodonika, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68477-96-3	270-779-1
504.	Gasovi (naftni), bogati vodonikom, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68477-97-4	270-780-7
505.	Gasovi (naftni), reciklirajući tok smjese ulja obrađene vodonikom, bogati vodonikom i azotom, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68477-98-5	270-781-2

506.	Gasovi (naftni), frakcionator izomjernog benzina, bogat C ₄ , bez vodonik-sulfida, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68477-99-6	270-782-8
507.	Gasovi (naftni), reciklirajući tok, bogati vodonikom, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68478-00-2	270-783-3
508.	Gasovi (naftni), dodavanje reformeru, bogati vodonikom, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68478-01-3	270-784-9
509.	Gasovi (naftni), reforming, obrada vodonikom, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68478-02-4	270-785-4
510.	Gasovi Gasovi (naftni), reforming, obrada vodonikom, bogati vodonikom i metanom, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68478-03-5	270-787-5
511.	Gasovi (naftni), dodavanje u pogonu za reforming i obrada vodonikom, bogati vodonikom, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68478-04-6	270-788-0
512.	Gasovi (naftni), destilacija produkata termičkog krekovanja, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68478-05-7	270-789-6
513.	Rastvorni gas (naftni), pročišćeno ulje iz katalitičkog krekovanja i termički krekovan ostatak vakuumske frakcionacije refluksnog toka, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68478-21-7	270-802-5
514.	Rastvorni gas (naftni), stabilizacijski apsorber katalitički krekovanog benzina ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68478-22-8	270-803-0
515.	Rastvorni gas (naftni), kombinirani frakcionator produkata katalitičkog krekovanja, katalitičkog reforminga i hidrosulfurizacije, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68478-24-0	270-804-6

516.	Rastvorni gas (naftni), refrakcionacijski apsorber za proizvode katalitičkog krekanja, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68478-25-1	270-805- 1
517.	Rastvorni gas (naftni), frakcionirani stabilizator za katalitički reformisani benzin, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68478-26-2	270-806- 7
518.	Rastvorni gas (naftni), separator za katalitički reformirani benzin, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68478-27-3	270-807- 2
519.	Rastvorni gas (naftni), stabilizator a katalitički reformiranog benzina, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68478-28-4	270-808- 8
520.	Rastvorni gas (naftni), separator za obradu krekanog destilata vodonikom, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68478-29-5	270-809- 3
521.	Rastvoreni gas(naftni), separator za hidrodesulfurizirani primarni benzin, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68478-30-8	270-810- 9
522.	Rastvoreni gas (naftni), miješani protok postrojenja za zasićeni gas, bogat C ₄ , ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68478-32-0	270-813- 5
523.	Rastvoreni gas (naftni), postrojenje za rekuperaciju zasićenog gasa, bogat C ₁₋₂ , ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68478-33-1	270-814- 0
524.	Rastvoreni gas (naftni), rmičko krekovanje vakuum ostataka, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiena	68478-34-2	270-815- 6
525.	Ugljovodonik, bogati C ₃₋₄ , destilat nafte, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68512-91-4	270-990- 9

526.	Gasovi (naftni), vršni proizvodistabilizatora za katalitički reformisani primarni benzin, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68513-14-4	270-999-8
527.	Gasovi (naftni), deheksanizer primarnog benzina punog raspona ključanja, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68513-15-5	271-000-8
528.	Gasovi (naftni), depropanizer hidrokrekinga, bogati ugljovodonicima, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68513-16-6	271-001-3
529.	Gasovi (naftni), stabilizator lakog primarnog benzina, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68513-17-7	271-002-9
530.	Gasovi (naftni), reformisani efluent iz visoko-pritisne isparne posude, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68513-18-8	271-003-4
531.	Gasovi (naftni), reformisani efluent iz nisko-pritisne isparne posude, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68513-19-9	271-005-5
532.	Ostaci (naftni), splitter alkilacije, bogati C ₄ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68513-66-6	271-010-2
533.	Ugljovodonici, C ₁₋₄ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68514-31-8	271-032-2
534.	Ugljovodonici, C ₁₋₄ , zaslađeni, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68514-36-3	271-038-5
535.	Gasovi (naftni), gas iz raf. destilacije, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68527-15-1	271-258-1
536.	Ugljovodonici, C ₁₋₃ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68527-16-2	271-259-7
537.	Ugljovodonici, C ₁₋₄ , frakcija debutanizera, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68527-19-5	271-261-8

538.	Gasovi (naftni), vršni produkti depentanizera jedinice za obradu benzina vodonikom, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68602-82-4	271-623-5
539.	Gasovi (naftni), C ₁₋₅ , vlažni, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68602-83-5	271-624-0
540.	Gasovi (naftni), sekundarni apsorber, vršni produkti frakcionatora fluidiziranog katalitičkog krekovalja, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68602-84-6	271-625-6
541.	Ugljovodonici, C ₂₋₄ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68606-25-7	271-734-9
542.	Ugljovodonici, C ₃ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68606-26-8	271-735-4
543.	Gasovi (naftni), sirovina za alkilaciju, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68606-27-9	271-737-5
544.	Gasovi (naftni), frakcije s dna depropanizera, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68606-34-8	271-742-2
545.	Naftni produkti, rafinerijski gasovi, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68607-11-4	271-750-6
546.	Gasovi (naftni), iz separatora niskog pritiska za hidrokrekovanje, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68783-06-2	272-182-1
547.	Gasovi (naftni), rafinerijska mješavina, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68783-07-3	272-183-7
548.	Gasovi (naftni), katalitičkog krekovalja, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68783-64-2	272-203-4
549.	Gasovi (naftni), C ₂₋₄ , zaslađeni, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68783-65-3	272-205-5

550.	Gasovi (naftni), rafinerijski, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68814-67-5	272-338-9
551.	Gasovi (naftni), iz separatora produkata platforminga, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68814-90-4	272-343-6
552.	Gasovi (naftni), iz depentanizerskog stabilizatora kiselog petroleja, obrađenog vodonikom, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68911-58-0	272-775-5
553.	Gasovi (naftni), iz isparne posude kiselog petroleja, obrađenog vodonikom, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68911-59-1	272-776-0
554.	Gasovi (naftni), iz frakcionatora sirove nafte, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68918-99-0	272-871-7
555.	Gasovi (naftni), iz deheksanizera, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68919-00-6	272-872-2
556.	Gasovi (naftni), iz stripera „unifining” jedinice za desulfurizaciju destilata, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68919-01-7	272-873-8
557.	Gasovi (naftni), iz frakcionatora fluidiziranog katalitičkog krekovanja, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68919-02-8	272-874-3
558.	Gasovi (naftni), iz sekundarnog apsorbera, pročišćivač glinova iz fluidiziranog katalitičkog krekovanja, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68919-03-9	272-875-9
559.	Gasovi (naftni), iz stripera jedinice za hidrodeshulfurizaciju teškog destilata, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68919-04-0	272-876-4
560.	Gasovi (naftni), laki primarni benzin iz stabilizatora frakcionacije, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68919-05-1	272-878-5

561.	Gasovi (naftni), iz stripera „unifining” jedinice za desulfurizaciju benzina, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68919-06-2	272-879-0
562.	Gasovi (naftni), iz stabilizatora platforminga, frakcioniranje lakog benzina, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68919-07-3	272-880-6
563.	Gasovi (naftni), iz predisparne kolone, destilacija sirove nafte, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68919-08-4	272-881-1
564.	Gasovi (naftni), iz katalitičkog reforminga primarnog benzina, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68919-09-5	272-882-7
565.	Gasovi (naftni), iz stabilizatora za primarnu destilaciju, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68919-10-8	272-883-2
566.	Gasovi (naftni), iz katranskog stripera, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68919-11-9	272-884-8
567.	Gasovi (naftni), iz „unifining” stripera, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68919-12-0	272-885-3
568.	Gasovi (naftni), vršni proizvodisplitera fluidiziranog katalitičkog krekanja, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68919-20-0	272-893-7
569.	Gasovi (naftni), iz debutanizera katalitički krekanog benzina, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68952-76-1	273-169-3
570.	Rastvorni gas (nafta), stabilizator katalitičkog krekanja destilata i benzina, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68952-77-2	273-170-9

571.	Rastvorni gas (naftni), iz separatora za katalitički desulfurizirani benzin, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68952-79-4	273-173-5
572.	Rastvorni gas (naftni), hidrodesulfurizacija primarnog benzina, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiene	68952-80-7	273-174-0
573.	Rastvorni gas (naftni), iz apsorbera za termički krekovan destilat, gasno ulje i benzin, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiena	68952-81-8	273-175-6
574.	Rastvorni gas (naftni), stabilizator frakcionacije termički krekovanog ugljovodonika, naftni koking, ako sadrži > 0,1 % m/m butadiena	68952-82-9	273-176-1
575.	Gasovi (naftni), laki parno krekovani, koncentrirani u butadienu, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68955-28-2	273-265-5
576.	Gasovi (naftni), iz sekundarnog apsorbera, vršni proizvodi frakcionacije fluidiziranog katalitičkog krekovanjai desulfurizacije gasnog ulja, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68955-33-9	273-269-7
577.	Gasovi (naftni), vršni proizvodi stabilizatora katalitičkog reforming primarnog benzina, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	68955-34-0	273-270-2
578.	Gasovi (naftni), destilacija sirove nafte i katalitičkog krekovanja, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	68989-88-8	273-563-5
579.	Ugljovodonici, C ₄ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	87741-01-3	289-339-5
580.	Alkani, C ₁₋₄ , bogati C ₃ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	90622-55-2	292-456-4

581.	Gasovi (naftni), iz dietanolaninskog prečištača gasnog ulja, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	92045-15-3	295-397-2
582.	Gasovi (naftni), efluent hidrodesulfurizacije gasnog ulja, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiene	92045-16-4	295-398-8
583.	Gasovi (naftni), hidrodesulfurizacijsko čišćenje gasnog ulja, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	92045-17-5	295-399-3
584.	Gasovi (naftni), iz isparne posude efluenta jedinice za hidrogenaciju, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	92045-18-6	295-400-7
585.	Gasovi (naftni), ostatak visokotlačnog parnog krekovanja teškog benzina, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	92045-19-7	295-401-2
586.	Gasovi (naftni), „visbreaking” ostaci, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	92045-20-0	295-402-8
587.	Gasovi (naftni), parno krekovani, bogati C ₃ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	92045-22-2	295-404-9
588.	Ugljovodonici, C ₄ , parno krekovani destilat, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	92045-23-3	295-405-4
589.	Naftni gasovi, ukapljeni, zaslađeni, frakcija C ₄ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	92045-80-2	295-463-0
590.	Ugljovodonici, C ₄ , bez 1,3-butadiena i izobutena, ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	95465-89-7	306-004-1
591.	Rafinatti (naftni), parno napukla frakcija C ₄ nakon ekstrakcije s bakrovima amonijevim acetatom, C ₃₋₅ i nezasićeni C ₃₋₅ , ako sadrže > 0,1 % m/m butadiena	97722-19-5	307-769-4
592.	Benzo[def]krizen (= benzo[a]piren)	50-32-8	200-028-5

593.	Smola, katran kamenog ugljena-nafta, ako sadrži > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	68187-57-5	269-109-0
594.	Destilati (ugljen-nafta), aromati s zgusnutim prstenovima, ako sadrže > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	68188-48-7	269-159-3
595.	Kreozotno ulje, acenaftenska frakcija, bez acenaftena, ako sadrži > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	90640-85-0	292-606-9
596.	Smola, katran kamenog uglja, niskotemperaturna, ako sadrži > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	90669-57-1	292-651-4
597.	Smola, katran kamenog uglja, niskotemperaturna, toplinski obrađena, ako sadrži > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	90669-58-2	292-653-5
598.	Smola, katran kamenog uglja, niskotemperaturna, oksidovana, ako sadrži > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	90669-59-3	292-654-0
599.	Ostaci ekstrakcije (ugljen), smeđi, ako sadrže > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	91697-23-3	294-285-0
600.	Parafinski voskovi (ugljen), visokotemperaturni katran mrkog uglja, ako sadrže > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	92045-71-1	295-454-1
601.	Parafinski voskovi (ugljen), visokotemperaturni katran mrkog uglja, obrađeni vodonikom, ako sadrže > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	92045-72-2	295-455-7
602.	Otpadne krutine, koking ugljen-katranska smola, ako sadrže > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	92062-34-5	295-549-8

603.	Smola, katran kamenog uglja, visokotemperaturna, sekundarna, ako sadrži > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	94114-13-3	302-650-3
604.	Ostaci (uglja), ekstrakcija tekućim otapalima, ako sadrže > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	94114-46-2	302-681-2
605.	Tečnost uglja, ekst. rastvor tečnog rastvarača, ako sadrže > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	94114-47-3	302-682-8
606.	Tečnost uglja, ekstrakcija ttečnim rastvaračem, ako sadrže > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	94114-48-4	302-683-3
607.	Parafinski voskovi (ugljen), visokotemperaturni katran mrkog uglja, obrađen ugljenikom, ako sadrže > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	97926-76-6	308-296-6
608.	Parafinski voskovi (ugljen), visokotemperaturni katran mrkog uglja, obrađen glinom, ako sadrže > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	97926-77-7	308-297-1
609.	Parafinski voskovi (ugljen), visokotemperaturni katran mrkog uglja, obrađen silicijevom kisjelinom, ako sadrže > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	97926-78-8	308-298-7
610.	Apsorpcijska ulja, bicikloaromatska i heterociklička ugljenvodonikova frakcija, ako sadrže > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	101316-45-4	309-851-5
611.	Aromatski ugljenikovodonici, C ₂₀₋₂₈ , policiklički, dobijeni pirolizom mješavine ugljen-smola kamenog uglja-polietilen-polipropilen, ako sadrže > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	101794-74-5	309-956-6
612.	Aromatski ugljenikovodonici, C ₂₀₋₂₈ , policiklički, dobiveni pirolizom mješavine ugljen-smola	101794-75-6	309-957-1

	kamenog ugljena-polietilen, ako sadrže > 0,005 % m/m benzo[a]pirena		
613.	Aromatični ugljenikovodnici, C ₂₀₋₂₈ , policiklički, dobiveni pirolizom mješavine ugljen-smola kamenog ugljena-polistiren, ako sadrže > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	101794-76-7	309-958-7
614.	Smola, katran kamenog ugljena, visokotemperaturna, toplinski obrađena, ako sadrži > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	121575-60-8	310-162-7
615.	Dibenz[a,h]antracen	53-70-3	200-181-8
616.	Benz[a]antracen	56-55-3	200-280-6
617.	Benzo[e]piren	192-97-2	205-892-7
618.	Benzo[j]fluoranten	205-82-3	205-910-3
619.	Benz(e)acefenantrilen	205-99-2	205-911-9
620.	Benzo(k)fluoranten	207-08-9	205-916-6
621.	Krizen	218-01-9	205-923-4
622.	2-bromopropan	75-26-3	200-855-1
623.	Trikloroetilen	79-01-6	201-167-4

624.	1,2-dibromo-3-hloropropan	96-12-8	202-479-3
625.	2,3-dibromopropan-1-ol	96-13-9	202-480-9
626.	1,3-dikloropropan-2-ol	96-23-1	202-491-9
627.	α,α,α -triklorotoluen	98-07-7	202-634-5
628.	α -hlorotoluen (benzil hlorid)	100-44-7	202-853-6
629.	1,2-dibromoetan	106-93-4	203-444-5
630.	Heksahlorobenzen	118-74-1	204-273-9
631.	Bromoetilen (vinil bromid)	593-60-2	209-800-6
632.	1,4-diklorobut-2-buten	764-41-0	212-121-8
633.	Metloksiran (propilen oksid)	75-56-9	200-879-2
634.	(Epoksietil)benzen (stiren oksid)	96-09-3	202-476-7
635.	1-hloro-2,3-epoksipropan (epiklorohidrin)	106-89-8	203-439-8
636.	<i>R</i> -1-hloro-2,3-epoksipropan	51594-55-9	424-280-2

637.	1,2-epoksi-3-fenoksipropan (fenilglicidil eter)	122-60-1	204-557-2
638.	2,3-epoksipropan-1-ol (glicidol)	556-52-5	209-128-3
639.	R-2,3-epoksi-1-propanol	57044-25-4	404-660-4
640.	2,2'-bioksiran (1,2:3,4-diepoksibutan)	1464-53-5	215-979-1
641.	(2RS,3RS)-3-(2-hlorofenil)-2-(4-fluorofenil)-[1H-1,2,4-triazol-1-il) metil]oksiran; epoksikonazol	133855-98-8	406-850-2
642.	Hlorometil metil eter	107-30-2	203-480-1
643.	2-metoksietanol i njegov acetat (2-metoksietil acetat)	109-86-4/110-49-6	203-713-7/203-772-9
644.	2-etoksietanol i njegov acetat (2-etoksietil acetat)	110-80-5/111-15-9	203-804-1/203-839-2
645.	Oksibis[hlorometan], bis (hlorometil) eter	542-88-1	208-832-8
646.	2-metoksipropanol	1589-47-5	216-455-5
647.	Propiolakton	57-57-8	200-340-1
648.	Dimetilkarbamoil hlorid	79-44-7	201-208-6

649.	Uretan (etil karbamat)	51-79-6	200-123-1
650.	Metoksioktena kisjelina	625-45-6	210-894-6
651.	Dibutil ftalat	84-74-2	201-557-4
652.	Bis(2-metoksietil) eter (dimetoksidiglikol)	111-96-6	203-924-4
653.	Bis(2-etilheksil) ftalat (dietilheksil ftalat)	117-81-7	204-211-0
654.	Bis(2-metoksietil) ftalat	117-82-8	204-212-6
655.	2-metoksipropil acetat	70657-70-4	274-724-2
656.	2-etilheksil[[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroksifenil]-metil]tio]acetat	80387-97-9	279-452-8
657.	Akrilamid	79-06-1	201-173-7
658.	Akilonitril	107-13-1	203-466-5
659.	2-nitropropan	79-46-9	201-209-1
660.	Dinozeb, njegove soli i esteri, uz izuzetak onih navedenih na drugom mjestu u ovome spisku	88-85-7	201-861-7
661.	2-nitroanisol	91-23-6	202-052-1

662.	4-nitrobifenil	92-93-3	202-204-7
663.	2,4 Dinitrotoluen; Dinitrotoluen, tehnički čist	121-14-2/25321-14-6	204-450-0/246-836-1
664.	Binapakril	485-31-4	207-612-9
665.	2-nitronaftalen	581-89-5	209-474-5
666.	2,3-dinitrotoluen	602-01-7	210-013-5
667.	5-nitroacenaften	602-87-9	210-025-0
668.	2,6-dinitrotoluen	606-20-2	210-106-0
669.	3,4-dinitrotoluen	610-39-9	210-222-1
670.	3,5-dinitrotoluen	618-85-9	210-566-2
671.	2,5-dinitrotoluen	619-15-8	210-581-4
672.	Dinoterb, njegove soli i esteri	1420-07-1	215-813-8
673.	Nitrofen	1836-75-5	217-406-0
674.	Premješteno ili izbrisano		

675.	Diazometan	334-88-3	206-382-7
676.	1,4,5,8-tetraaminoantrakinon (Disperse Blue 1)	2475-45-8	219-603-7
677.	1-metil-3-nitro-1-nitrozogvanidin	70-25-7	200-730-1
678.	4,4'-metilendianilin	101-77-9	202-974-4
679.	4,4'-(4-iminocihloheksa-2,5-dienilidenmetilen) dianilin hidrohlorid	569-61-9	209-321-2
680.	4,4'-metilendi-o-toluidin	838-88-0	212-658-8
681.	o-anisidin	90-04-0	201-963-1
682.	3,3'-dimetoksibenzidin (orto-dianizidin) i njegove soli	119-90-4	204-355-4
683.	3,3'-diklorobenzidin	91-94-1	202-109-0
684.	Benzidin dihidrohlorid	531-85-1	208-519-6
685.	[[1,1'-bifenil]-4,4'-diil]diamonijev sulfat	531-86-2	208-520-1
686.	3,3'-diklorobenzidin dihidrohlorid	612-83-9	210-323-0
687.	Benzidin sulfat	21136-70-9	244-236-4

688.	Benzidin acetat	36341-27-2	252-984-8
689.	3,3'-diklorobenzidin divodikov bis(sulfat)	64969-34-2	265-293-1
690.	3,3'-diklorobenzidin sulfat	74332-73-3	277-822-3
691.	Azo boje na bazi benzidina		
692.	4,4'-bi-o-toluidin (orto-tolidin)	119-93-7	204-358-0
693.	4,4'-bi-o-toluidin dihidroklorid	612-82-8	210-322-5
694.	[3,3'-dimetil[1,1'-bifenil]-4,4'-diil]diamonijev bis(vodonik-sulfat)	64969-36-4	265-294-7
695.	4,4'-bi-o-toluidin sulfat	74753-18-7	277-985-0
696.	Boje na bazi o-tolidina		611-030-00-4
697.	Bifenil-4-ilamin (4-aminobifenil) i njegove soli	92-67-1	202-177-1
698.	Azobenzen	103-33-3	203-102-5
699.	(Metil-ONN-azoksi)metil acetat	592-62-1	209-765-7
700.	Cikloheksimid	66-81-9	200-636-0

701.	2-metilaziridin	75-55-8	200-878-7
702.	Imidazolidin-2-tion (etilen tiourea)	96-45-7	202-506-9
703.	Furan	110-00-9	203-727-3
704.	Aziridin	151-56-4	205-793-9
705.	Kaptafol	2425-06-1	219-363-3
706.	Karbadoks	6804-07-5	229-879-0
707.	Flumioksazin	103361-09-7	613-166-00-X
708.	Tridemorf	24602-86-6	246-347-3
709.	Vinklozolin	50471-44-8	256-599-6
710.	Fluazifop-butil	69806-50-4	274-125-6
711.	Flusilazol	85509-19-9	014-017-00-6
712.	1,3,5-tris(oksiranilmetil)-1,3,5-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (TGIC)	2451-62-9	219-514-3
713.	Tioacetamid	62-55-5	200-541-4

714.	Formamid	75-12-7	200-842-0
715.	<i>N</i> -metilacetamid	79-16-3	201-182-6
716.	<i>N</i> -metilformamid	123-39-7	204-624-6
717.	<i>N,N</i> -dimetilacetamid	127-19-5	204-826-4
718.	Heksametil-fosforni triamid	680-31-9	211-653-8
719.	Dietil sulfat	64-67-5	200-589-6
720.	Dimetil sulfat	77-78-1	201-058-1
721.	1,3-propansulton	1120-71-4	214-317-9
722.	Dimetilsulfamoil-hlorid	13360-57-1	236-412-4
723.	Sulfalat	95-06-7	202-388-9
724.	Smjesa: 4-[[bis-(4-fluorofenil)metilsilil]metil]-4H-1,2,4-triazol i 1-[[bis-(4-fluorofenil)metilsilil]metil]-1H-1,2,4-triazol		403-250-2
725.	(+/-)-tetrahidrofurfuril –(R) – 2-[4-(6-hlorokinoksalin – 2-iloksi)feniloksi]propionat	119738-06-6	607-373-00-4

726.	6 – hidroksi – 1-(3-izopropoksipropil) – 4 – metal – 2 – okso – 5-[4-(fenilazo) fenilazo]-1,2 – dihidro – 3-piridinkarbonitril	85136-74-9-	400-340-3
727.	(6-(4-hidroksi-3-(2-metoksifenilazo)-2- sulfonate -7-naftilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis[(amino-1-metiletil)amonij] format	108225-03-2	402-060-7
728.	Trinatrijev [4'-(8 – acetylamino -3,6 – disulfonato – 2 – naftilazo)-4''-(6 – benzoilamino – 3 – sulfonate – 2-naftilazo)-bifenil-1,3',3'',1'''-tetraolato- <i>O,O',O'',O'''</i>] bakar(II)		413-590-3
729.	Smjesa: N-[3 – hidroksi – 2-(2-metilakrilolaminometoksi)propoksimetil] – 2-metilakrilamid i N-[2,3 – bis-(2-metilakrilolaminometoksi)propoksimetil] – 2-metilakrilamid i metakrilamid i 2 – metal – N-(2-metilakrilolaminometoksimetil)-akrilamid i N-(2,3-dihidroksipropoksimetil)-2-metilakrilamid		412-790-8
730.	1,3,5-tris-[(2S i 2R)-2,3-epoksipropil]-1,3,5-triazin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trion (teroksiron)	59653-74-6	616-091-00-0
731.	Erionit	12510-42-8	650-012-00-0
732.	Azbest	12001-28-4	650-013-00-6
733.	Nafta	8002-05-9	232-298-5
734.	Destilati (naftni), teški, hidrokrekirani, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64741-76-0	265-077-7

735.	Destilati (naftni), teški, parafinski, rafinirani rastvaračem., ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64741-88-4	265-090-8
736.	Destilati (naftni), laki, parafinski, rafinirani rastvaračem., ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64741-89-5	265-091-3
737.	Rezidualna ulja(naftna), deasfaltirana rastvaračem, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64741-95-3	265-096-0
738.	Destilati (naftni), teški, naftenski, rafinirani rastvaračem., ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64741-96-4	265-097-6
739.	Destilati (naftni), laki, naftenski, rafinirani rastvaračem., ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64741-97-5	265-098-1
740.	Preostala ulja (naftna), rafinirani rastvaračem., ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-01-4	265-101-6
741.	Destilati (naftni), teški, parafinski, obrađeni glinom, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-36-5	265-137-2
742.	Destilati (naftni), laki, parafinski, obrađeni glinom, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-37-6	265-138-8
743.	Preostala ulja (naftna), obrađeni glinom, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-41-2	265-143-5
744.	Destilati (naftni), teški, naftenski, obrađeni glinom, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-44-5	265-146-1
745.	Destilati (naftni), laki, naftenski, obrađeni glinom, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-45-6	265-147-7

746.	Destilati (naftni), teški, naftenski, hidroobrađeni, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-52-5	265-155-0
747.	Destilati (naftni), laki, naftenski, hidroobrađeni, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-53-6	265-156-6
748.	Destilati (naftni), teški, parafinski, hidroobrađeni, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta	64742-54-7	265-157-1
749.	Destilati (naftni), laki, parafinski, hidroobrađeni, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-55-8	265-158-7
750.	Destilati (naftni), laki, parafinski, deparafinisani rastvaračem, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-56-9	265-159-2
751.	Preostala ulja (naftna), hidroobrađena ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-57-0	265-160-8
752.	Preostala ulja (naftna), deparafinisani rastvaračem, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-62-7	265-166-0
753.	Destilati (naftni), teški, naftenski, deparafinirani rastvaračem, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-63-8	265-167-6
754.	Destilati (naftni), laki, naftenski, deparafinisani rastvaračem, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-64-9	265-168-1
755.	Destilati (naftni), teški, parafinski, deparafinisani rastvaračem, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-65-0	265-169-7
756.	Uljna frakcija ostatka deparafinacije baznog ulja-brajštoka (nafta), ako sadrži > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-67-2	265-171-8
757.	Naftenska ulja (naftna), teška, katalitički deparafinisana, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-68-3	265-172-3

758.	Naftenska ulja (naftna), laka, katalitički deparafinisana, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-69-4	265-173-9
759.	Parafinska ulja (naftna), teška, katalitički deparafinisana, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-70-7	265-174-4
760.	Parafinska ulja (naftna), laka, katalitički deparafinisana, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-71-8	265-176-5
761.	Naftenska ulja (naftna), teška, složeno deparafinisana, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-75-2	265-179-1
762.	Naftenska ulja (naftna), laka, složeno deparafinisana, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	64742-76-3	265-180-7
763.	Ekstrakti (naftni), teško naftensko destilatni rastvarač, koncentrisano aromata, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	68783-00-6	272-175-3
764.	Ekstrakti (naftni), teški parafinski destilatni rastvarač rafinisano rastvaračem, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	68783-04-0	272-180-0
765.	Ekstrakti (naftni), teški parafinski destilati, deasfaltisani rastvaračem, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	68814-89-1	272-342-0
766.	Maziva ulja (naftna), C ₂₀₋₅₀ , hidroobrađena, neutralna, na bazi ulja, visokog viskoziteta, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	72623-85-9	276-736-3

767.	Maziva ulja (naftna), C ₁₅₋₃₀ , hidroobrađena, neutralna, na bazi ulja, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	72623- 86-0	276-737-9
768.	Maziva ulja (naftna), C ₂₀₋₅₀ , hidroobrađena, neutralna, na bazi ulja, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	72623- 87-1	276-738-4
769.	Maziva ulja, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	74869-22-0	278-012-2
770.	Destilati (nafta), teški, parafinski složeno, deparafinisani, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	90640-91-8	292-613-7
771.	Destilati (nafta), laki, parafinski, složeno, deparafinisani, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	90640-92-9	292-614-2
772.	Destilati (nafta), teški, parafinski, deparafinisani, rastvarač, obrađeni glinom, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	90640-94-1	292-616-3
773.	Ugljovodonik, C ₂₀₋₅₀ , teški, parafinski, deparafinisani, rastvarač, hidroobrađeni, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	90640-95-2	292-617-9
774.	Destilati (nafta), laki, parafinski, deparafinisani, rastvarač, obrađeni glinom, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	90640-96-3	292-618-4
775.	Destilati (nafta), laki, parafinski, deparafinisani, rastvarač, hidroobrađeni, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	90640-97-4	292-620-5
776.	Ekstrakti (naftni), teško naftensko destilatno, rastvaračko ulje, hidroobrađeni, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	90641-07-9	292-631-5

777.	Ekstrakti (naftni), teško naftensko destilatno rastvaračko ulje, hidroobrađeno, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	90641-08-0	292-632-0
778.	Ekstrakti (naftni), lako parafinsko destilatno rastvaračko ulje, hidroobrađeno, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	90641-09-1	292-633-6
779.	Uljni ostaci (naftni), hidroobrađeni, deparafinisani, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	90669-74-2	292-656-1
780.	Rezidualna ulja (naftna), katalitički deparafinisana, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	91770-57-9	294-843-3
781.	Destilati (naftni), teški, parafinski, deparafinisani, hidroobrađeni, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	91995-39-0	295-300-3
782.	Destilati (naftni), laki, parafinski, deparafinisani, hidroobrađeni, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	91995-40-3	295-301-9
783.	Destilati (naftni), hidrokrekirani, rafinisani rastvaračem, deparafinisani, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	91995-45-8	295-306-6
784.	Destilati (naftni), laki, naftenski, rafinisani rastvaračem, hidroobrađeni, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	91995-54-9	295-316-0
785.	Ekstrakti (naftni), lako laki parafinski destilatni rastvarač, hidroobrađeni, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	91995-73-2	295-335-4
786.	Ekstrakti (naftni), laki parafinski destilatni rastvarač, hidrodesulfurizirano, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	91995-75-4	295-338-0

787.	Ekstrakti (naftni), laki parafinski destilatni rastvarač, obrađeno kisjelinom, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	91995-76-5	295-339-6
788.	Ekstrakti (naftni), laki parafinski destilatni rastvarač, hidrodesulfurizisano, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	91995-77-6	295-340-1
789.	Ekstrakti (naftni), lako vakuum gasno uljno rastvaračko, hidroobrađeno, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	91995-79-8	295-342-2
790.	Uljna frakcija ostatka deparafinacije baznog ulja-brajštoka (nafta), hidroobrađena, ako sadrži > 3 % m/m ekstrakta DMSO	92045-12-0	295-394-6
791.	Maziva ulja (naftna), C ₁₇₋₃₅ , ekstrahirana rastvaračem, deparafinisana, hidroobrađena, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	92045-42-6	295-423-2
792.	Maziva ulja (naftna), hidrokrekirana, nearomatska, deparafinisana rastvaračem, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	92045-43-7	295-424-8
793.	Preostala ulja (naftna), hidrokrekirana, obrađena kiselinom, deparafinisana rastvaračem, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	92061-86-4	295-499-7
794.	Parafinska ulja (naftna), rafinisana rastvaračem, deparafinirana, teška, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	92129-09-4	295-810-6
795.	Ekstrakti (naftni), teški parafinski destilatni rastvarač, obrađeno glinom, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	92704-08-0	296-437-1

796.	Maziva ulja (naftna), bazna ulja, parafinska, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	93572-43-1	297-474-6
797.	Ekstrakti (naftni), teški naftenski destilatni rastvarač, hidrodesulfurizirano, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	93763-10-1	297-827-4
798.	Ekstrakti (naftni), teški naftenski destilatni rastvarač, deparafinirano otapalom, hidrodesulfurizirano, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	93763-11-2	297-829-5
799.	Ugljovodonici, hidrokrekirani parafinski ostaci destilacije, deparafinisani rastvaračem, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	93763-38-3	297-857-8
800.	Uljna frakcija ostatka deparafinacije baznog ulja-brajtštoka (nafta), obrađena kiselinom, ako sadrži > 3 % m/m ekstrakta DMSO	93924-31-3	300-225-7
801.	Uljna frakcija ostatka deparafinacije baznog ulja-brajtštoka (nafta), obrađena glinom, ako sadrži > 3 % m/m ekstrakta DMSO	93924-32-4	300-226-2
802.	Ugljovodonici, C ₂₀₋₅₀ , vakuumski destilat hidrogenacije ostataka ulja, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	93924-61-9	300-257-1
803.	Destilati (naftni), rafinisani rastvaračem, hidroobrađeni, teški, hidrogenirani, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	94733-08-1	305-588-5
804.	Destilati (naftni), rafinisani rastvaračem, hidrokrekirani, laki, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	94733-09-2	305-589-0

805.	Maziva ulja (naftna), C ₁₈₋₄₀ , deparafinisana rastvaračem, hidrokrekirana, destilatne baze, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	94733-15-0	305-594-8
806.	Maziva ulja (naftna), C ₁₈₋₄₀ , deparafinisana rastvaračem, hidrogenirana, rafinatne baze, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	94733-16-1	305-595-3
807.	Ugljovodonici, C ₁₃₋₃₀ , bogati aromatima, naftni destilat ekstrahovan rastvaračem, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	95371-04-3	305-971-7
808.	Ugljovodonici, C ₁₆₋₃₂ , bogati aromatima, naftni destilat ekstrahovan rastvaračem, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	95371-05-4	305-972-2
809.	Ugljovodonici, C ₃₇₋₆₈ , deparafinisani, deasfaltirani vakuumski ostaci destilacije, hidroobrađeni, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	95371-07-6	305-974-3
810.	Ugljovodonici, C ₃₇₋₆₅ , deasfaltisani vakuumski ostaci destilacije, hidroobrađeni, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	95371-08-7	305-975-9
811.	Destilati (naftni), hidrokrekisani, rafinisan rastvaračem, laki, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	97488-73-8	307-010-7
812.	Destilati (naftni), rafinisan rastvaračem, hidrogenisani, teški, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	97488-74-9	307-011-2
813.	Maziva ulja (naftna), C ₁₈₋₂₇ , hidrokrekisana, deparafinisana rastvaračem, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	97488-95-4	307-034-8

814.	Ugljovodonici, C ₁₇₋₃₀ , ostatak atmosferske destilacije, hidroobrađen i deasfaltiran rastvaračem, laka frakcija destilacije, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	97675-87-1	307-661-7
815.	Ugljovodonici, C ₁₇₋₄₀ , ostatak atmosferske destilacije, hidroobrađen i deasfaltisan rastvaračem, vakuumska laka frakcija destilacije, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	97722-06-0	307-755-8
816.	Ugljovodonici, C ₁₃₋₂₇ , ekstrahovan rastvaračem, laki, naftenski, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	97722-09-3	307-758-4
817.	Ugljovodonici, C ₁₄₋₂₉ , ekstrahovan rastvaračem, laki, naftenski, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	97722-10-6	307-760-5
818.	Uljna frakcija ostatka deparafinacije baznog ulja-brajtštoka (nafta), obrađena ugljikom, ako sadrži > 3 % m/m ekstrakta DMSO	97862-76-5	308-126-0
819.	Uljna frakcija ostatka deparafinacije baznog ulja-brajtštoka (nafta), obrađena silicijskom kiselinom, ako sadrži > 3 % m/m ekstrakta DMSO	97862-77-6	308-127-6
820.	Ugljovodonici, C ₂₇₋₄₂ , dearomatizirani, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	97862-81-2	308-131-8
821.	Ugljovodonici, C ₁₇₋₃₀ , destilati hidroobrađeni, laka frakcija destilacije, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	97862-82-3	308-132-3
822.	Ugljovodonici, C ₂₇₋₄₅ , naftenska vakuumska destilacija, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	97862-83-4	308-133-9
823.	Ugljovodonici, C ₂₇₋₄₅ , dearomatizirani, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	97926-68-6	308-287-7

824.	Ugljovodonici, C ₂₀₋₅₈ , hidroobrađeni, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	97926-70-0	308-289-8
825.	Ugljovodonici, C ₂₇₋₄₂ , naftenski, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	97926-71-1	308-290-3
826.	Ekstrakti (naftni), laki parafinski destilatni rastvarač, obrađeno ugljenikom, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	100684-02-4	309-672-2
827.	Ekstrakti (naftni), laki parafinski destilatni rastvarač, obrađeno glinom, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	100684-03-5	309-673-8
828.	Ekstrakti (naftni), laki vakuum gasno-uljni rastvarač, obrađeno ugljenikom, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	100684-04-6	309-674-3
829.	Ekstrakti (naftni), laki vakuum gasno-uljni rastvarač, obrađeno glinom, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	100684-05-7	309-675-9
830.	Preostala ulja (naftna), obrađena ugljem, deparafinisana rastvaračem, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	100684-37-5	309-710-8
831.	Preostala ulja (naftna), obrađena glinom, deparafinisana rastvaračem, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	100684-38-6	309-711-3
832.	Mazivna ulja (naftna), C _{> 25} , ekstrahovana rastvaračem, deasfaltirana, deparafinirana, hidrogenirana, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	101316-69-2	309-874-0

833.	Mazivna ulja (naftna), C ₁₇₋₃₂ , ekstrahovana rastvaračem, deparafinisana, hidrogenisana, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	101316-70-5	309-875-6
834.	Mazivna ulja (naftna), C ₂₀₋₃₅ , ekstrahovana rastvaračem, deparafinisana, hidrogenisana, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	101316-71-6	309-876-1
835.	Mazivna ulja (naftna), C ₂₄₋₅₀ , ekstrahovana rastvaračem, deparafinisana, hidrogenisana, ako sadrže > 3 % m/m ekstrakta DMSO	101316-72-7	309-877-7
836.	Destilati (naftni), zaslađena srednja frakcija, osim ako je poznata čitava istorija preradei ako je moguće, dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	64741-86-2	265-088-7
837.	Gasna ulja (naftna), rafinisana rastvaračem, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedena nije kancerogena	64741-90-8	265-092-9
838.	Destilati (naftni), srednja frakcija rafinirana rastvaračem, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	64741-91-9	265-093-4
839.	Gasna ulja (naftna), obrađena kisjelinom, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedena nije kancerogena	64742-12-7	265-112-6
840.	Destilati (naftni), srednja frakcija obrađena kisjelinom, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	64742-13-8	265-113-1

841.	Destilati (naftni), laki, obrađeni kisjelinom, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	64742-14-9	265-114-7
842.	Gasna ulja (naftna), hemijski neutralizovana, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedena nije kancerogena	64742-29-6	265-129-9
843.	Destilati (naftni), hemijski neutralizirana srednja frakcija, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	64742-30-9	265-130-4
844.	Destilati (naftni), srednja frakcija obrađena glinom, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	64742-38-7	265-139-3
845.	Destilati (naftni), srednja frakcija hidroobrađena, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	64742-46-7	265-148-2
846.	Gasna ulja (naftna), hidrodesulfurisana, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedena nije kancerogena	64742-79-6	265-182-8
847.	Destilati (naftni), hidrodesulfurisana srednja frakcija, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	64742-80-9	265-183-3

848.	Destilati (naftni), ostatak iz frakcionatora za katalitički reforming, s visokim ključanjem, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	68477-29-2	270-719-4
849.	Destilati (naftni), ostatak iz frakcionatora za katalitički reforming, sa srednjim ključanjem, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	68477-30-5	270-721-5
850.	Destilati (naftni), ostatak iz frakcionatora za katalitički reforming, s niskim ključanjem, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	68477-31-6	270-722-0
851.	Alkani, C ₁₂₋₂₆ , razgranati i linearni, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	90622-53-0	292-454-3
852.	Destilati (naftni), visoko rafinisana srednja frakcija, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	90640-93-0	292-615-8
853.	Destilati (naftni), iz katalitičkog reforminga, teški aromatski koncentrat, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	91995-34-5	295-294-2
854.	Gasno ulje, parafinsko, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	93924-33-5	300-227-8

855.	Benzin (nafta), hidrodesulfurisana teška frakcija, rafinisana rastvaračem, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	97488-96-5	307-035-3
856.	Ugljovodonici, C ₁₆₋₂₀ , srednji destilat hidroobrađen, laka frakcija destilacije, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	97675-85-9	307-659-6
857.	Ugljovodonici, C ₁₂₋₂₀ , parafinski, hidroobrađeni, laka frakcija destilacije, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	97675-86-0	307-660-1
858.	Ugljovodonici, C ₁₁₋₁₇ , ekstrahovani rastvaračem, laki, naftenski, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	97722-08-2	307-757-9
859.	Gasna ulja, hidroobrađena, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	97862-78-7	308-128-1
860.	Destilati (naftni), obrađeni ugljenikom, laki, parafinski, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	100683-97-4	309-667-5
861.	Destilati (naftni), srednji parafinski, obrađeni ugljenikom, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	100683-98-5	309-668-0
862.	Destilati (naftni), srednji parafinski, obrađeni glinom, osim ako je poznata čitava istorijapreradei	100683-99-6	309-669-6

	ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena		
863.	Masti za podmazivanje, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	74869-21-9	278-011-7
864.	Gač (nafta), osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	64742-61-6	265-165-5
865.	Gač (nafta), obrađen kiselinom, osim ako je poznata čitava istorijaprerade i ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	90669-77-5	292-659-8
866.	Gač (nafta), obrađen glinom, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	90669-78-6	292-660-3
867.	Gač (nafta), hidroobrađen, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	92062-09-4	295-523-6
868.	Gač (nafta), s niskim ključanjem, osim ako je poznata čitava preraderafinisanja i ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	92062-10-7	295-524-1
869.	Gač (nafta), s niskim ključanjem, hidroobrađen, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	92062-11-8	295-525-7
870.	Gač (nafta), s niskim ključanjem, obrađen ugljenikom, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	97863-04-2	308-155-9

871.	Gač (nafta), s niskim ključanjem, obrađen glinom, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	97863-05-3	308-156-4
872.	Gač (nafta), s niskim ključanjem, obrađen silicijskom kiselinom, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	97863-06-4	308-158-5
873.	Gač (nafta), obrađen ugljenikom, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	100684-49-9	309-723-9
874.	Amorfni parafin, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	8009-03-8	232-373-2
875.	Amorfni parafin (naftni), oksidiran, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	64743-01-7	265-206-7
876.	Amorfni parafin (naftni), obrađen aluminijevim oksidom, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	85029-74-9	285-098-5
877.	Amorfni parafin (naftni), hidroobrađen, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	92045-77-7	295-459-9
878.	Amorfni parafin (naftni), obrađen ugljenikom, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće	97862-97-0	308-149-6

	dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena		
879.	Amorfni parafin (naftni), obrađen silicijskom kisjelinom, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	97862-98-1	308-150-1
880.	Amorfni parafin (naftni), obrađen glinom, osim ako je poznata čitava istorijapreradei ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	100684-33-1	309-706-6
881.	Destilati (naftni), laki, katalitički krekovani	64741-59-9	265-060-4
882.	Destilati (naftni), srednji, katalitički krekovani	64741-60-2	265-062-5
883.	Destilati (naftni), laki, termički krekovani	64741-82-8	265-084-5
884.	Destilati (naftni), hidrodesulfurizirani, laki, katalitički krekovani	68333-25-5	269-781-5
885.	Destilati (naftni), laka frakcija parno krekovanog benzina	68475-80-9	270-662-5
886.	Destilati (naftni), krekovanidestilati parno krekovane nafte	68477-38-3	270-727-8
887.	Gasna ulja (naftna), parno krekirana	68527-18-4	271-260-2
888.	Destilati (naftni), hidrodesulfurisani, termički krekovana srednja frakcija	85116-53-6	285-505-6
889.	Gasna ulja (naftna), termički krekovana, hidrodesulfurisana	92045-29-9	295-411-7

890.	Ostaci (naftni), od hidrogenirane parno krekovanbenzin	92062-00-5	295-514-7
891.	Ostaci (naftni), destilacija parno krekovanog benzina	92062-04-9	295-517-3
892.	Destilati (naftni), laki, katalitički krekovani, termički degradirani	92201-60-0	295-991-1
893.	Ostaci (naftni), od parno krekanog benzina izloženog produljenom djelovanju toplote	93763-85-0	297-905-8
894.	Gasna ulja (naftna), laka, vakuumska, termički krekovana, hidrodesulfurisana	97926-59-5	308-278-8
895.	Destilati (naftni), srednja hidrodesulfurisana frakcija iz koksne peći	101316-59-0	309-865-1
896.	Destilati (naftni), teški, parno krekovani	101631-14-5	309-939-3
897.	Ostaci (naftni), iz kolone za atmosfersku destilaciju	64741-45-3	265-045-2
898.	Gasna ulja (naftna), teški vacuum	64741-57-7	265-058-3
899.	Destilati (naftni), teški, katalitički krekovani	64741-61-3	265-063-0
900.	Izbistrena ulja (naftna), katalitički krekovana	64741-62-4	265-064-6
901.	Ostaci (naftni), iz frakcionatora za katalitički reforming	64741-67-9	265-069-3
902.	Ostaci (naftni), hidrokrekirani	64741-75-9	265-076-1

903.	Ostaci (naftni), termički krekovani	64741-80-6	265-081-9
904.	Destilati (naftni), teški, termički krekovani	64741-81-7	265-082-4
905.	Gasna ulja (naftna), hidroobrađena, u vakuumu	64742-59-2	265-162-9
906.	Ostaci (naftni), iz kolone za atmosfersku destilaciju, hidrodesulfurizirani	64742-78-5	265-181-2
907.	Gasna ulja (naftna), hidrodesulfurisana, teška, u vakuumu	64742-86-5	265-189-6
908.	Ostaci (naftni), parno krekovani	64742-90-1	265-193-8
909.	Ostaci (naftni), iz atmosferske kolone	68333-22-2	269-777-3
910.	Izbistrena ulja (naftna), hidrodesulfurisana, katalitički krekovani	68333-26-6	269-782-0
911.	Destilati (naftni), hidrodesulfurisana, katalitički krekovani srednja frakcija	68333-27-7	269-783-6
912.	Destilati (naftni), hidrodesulfurisana, teški, katalitički krekovani	68333-28-8	269-784-1
913.	Lož ulje, ulja od ostataka primarne destilacije, s visokim sadržajem sumpora	68476-32-4	270-674-0
914.	Lož ulje, ostaci	68476-33-5	270-675-6
915.	Ostaci (naftni), destilatni ostatak iz frakcionatora za katalitički reforming	68478-13-7	270-792-2

916.	Ostaci (naftni), teško koksno gasno ulje i vakuumsko gasno ulje	68478-17-1	270-796-4
917.	Ostaci (naftni), teške koksne i lake vakuumske frakcije	68512-61-8	270-983-0
918.	Ostaci (naftni), lake vakuumske frakcije	68512-62-9	270-984-6
919.	Ostaci (naftni), parno krekovane lake frakcije	68513-69-9	271-013-9
920.	Lož ulje, br. 6	68553-00-4	271-384-7
921.	Ostaci (naftni), iz postrojenja za destilaciju, s niskim sadržajem sumpora	68607-30-7	271-763-7
922.	Gasna ulja (naftna), teška, iz atmosferske kolone	68783-08-4	272-184-2
923.	Ostaci (naftni), iz koksno prečišćivača, sadrže arome sa kondenzovanim prstenovima	68783-13-1	272-187-9
924.	Destilati (naftni), ostaci nafte u vakuumu	68955-27-1	273-263-4
925.	Ostaci (naftni), parno krekovani, smolasti	68955-36-2	273-272-3
926.	Destilati (naftni), srednja vakuumska frakcija	70592-76-6	274-683-0
927.	Destilati (naftni), laka vakuumska frakcija	70592-77-7	274-684-6
928.	Destilati (naftni), u vakuumu	70592-78-8	274-685-1

929.	Gasna ulja (naftna), hidrodesulfurizovana, teška, vakuumska, iz koksare	85117-03-9	285-555-9
930.	Ostaci (naftni), parno krekovani, destilati	90669-75-3	292-657-7
931.	Ostaci (naftni), u vakuumu, laki	90669-76-4	292-658-2
932.	Lož ulje, teško, s visokim sadržajem sumpora	92045-14-2	295-396-7
933.	Ostaci (naftni), katalitičko krekovanje	92061-97-7	295-511-0
934.	Destilati (naftni), srednja frakcija, katalitički krekovani, termički degradirani	92201-59-7	295-990-6
935.	Ostatna ulja (naftni)	93821-66-0	298-754-0
936.	Ostaci, parno krekovani, termički obrađeni	98219-64-8	308-733-0
937.	Destilati (naftni), srednji, hidrodesulfurizovani, u širokom intervalu vrelišta	101316-57-8	309-863-0
938.	Destilati (naftni), laki parafinski	64741-50-0	265-051-5
939.	Destilati (naftni), teški parafinski	64741-51-1	265-052-0
940.	Destilati (naftni), laki naftenski	64741-52-2	265-053-6
941.	Destilati (naftni), teški naftenski	64741-53-3	265-054-1

942.	Destilati (naftni), teški naftenski, obrađeni kisjelinom	64742-18-3	265-117-3
943.	Destilati (naftni), laki naftenski, obrađeni kisjelinom	64742-19-4	265-118-9
944.	Destilati (naftni), teški parafinski, obrađeni kisjelinom	64742-20-7	265-119-4
945.	Destilati (naftni), laki parafinski, obrađeni kisjelinom	64742-21-8	265-121-5
946.	Destilati (naftni), teški parafinski, hemijski neutralizovani	64742-27-4	265-127-8
947.	Destilati (naftni), laki parafinski, hemijski neutralizovani	64742-28-5	265-128-3
948.	Destilati (naftni), teški naftenski, hemijski neutralizovani	64742-34-3	265-135-1
949.	Destilati (naftni), laki naftenski, hemijski neutralizovani	64742-35-4	265-136-7
950.	Ekstrakti (naftni), laki naftenski destilatni rastvarač	64742-03-6	265-102-1
951.	Ekstrakti (naftni), teški parafinski destilatnirastvarač	64742-04-7	265-103-7
952.	Ekstrakti (naftni), laki parafinski destilatnirastvarač	64742-05-8	265-104-2
953.	Ekstrakti (naftni), teški naftenski destilatnirastvarač	64742-11-6	265-111-0
954.	Ekstrakti (naftni), laki vakuumskogasnouljnirastvarač	91995-78-7	295-341-7

955.	Ugljovodonici, C ₂₆₋₅₅ , bogati aromatima	97722-04-8	307-753-7
956.	Dinatrijev 3,3'-[[1,1'-bifenil]-4,4'-diilbis(azo)]-bis(4-aminonaftalen-1-sulfonat)	573-58-0	209-358-4
957.	Dinatrijev 4-amino-3-[[4'-[(2,4-diaminofenil)azo][1,1'-bifenil]-4-il]azo]-5-hidroksi-6-(fenilazo)naftalen-2,7-disulfonat	1937-37-7	217-710-3
958.	Tetranatrijev 3,3'-[[1,1'-bifenil]-4,4'-diilbis(azo)]bis[5-amino-4-hidroksinaftalen-2,7-disulfonat]	2602-46-2	220-012-1
959.	4-o-tolilazo-o-toluidin	97-56-3	202-591-2
960.	4-aminoazobenzen	60-09-3	200-453-6
961.	Dinatrijev[5-[[4'-[[2,6-dihidroksi-3-[(2-hidroksi-5-sulfofenil)azo]fenil]azo][1,1'-bifenil]-4-il]azo]salicilato(4-)]kuprat(2-)	16071-86-6	240-221-1
962.	Rezorcinol diglicidil eter	101-90-6	202-987-5
963.	1,3-difenilgvanidin	102-06-7	203-002-1
964.	Heptaklor-epoksid	1024-57-3	213-831-0
965.	4-nitrozofenol	104-91-6	203-251-6
966.	Karbendazim	10605-21-7	234-232-0

967.	Alil glicidil eter	106-92-3	203-442-4
968.	Hloroacetaldehid	107-20-0	203-472-8
969.	Heksan	110-54-3	203-777-6
970.	2-(2-metoksietoksi)etanol (dietilenglikol monometil eter; DEGME)	111-77-3	203-906-6
971.	(+/-)-2-(2,4-diklorofenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil-1,1,2,2-tetrafluoroetileter (Tetrakonazol ISO)	112281-77-3	407-760-6
972.	4-[4-(1,3-dihidroksiprop-2-il)fenilamino]-1,8-dihidroksi-5-nitroantrakinon	114565-66-1	406-057-1
973.	5,6,12,13-tetrakloroantrat(2,1,9-def:6,5,10-d'e'f')diizokinolin-1,3,8,10(2H,9H)-tetron	115662-06-1	405-100-1
974.	Tris(2-kloroetil) fosfat	115-96-8	204-118-5
975.	4'-etoksi-2-benzimidazolanilid	120187-29-3	407-600-5
976.	Niklov dihidroksid	12054-48-7	235-008-5
977.	N,N-dimetilanilin	121-69-7	204-493-5
978.	Simazin	122-34-9	204-535-2
979.	Bis(ciklopentadienil) – bis(2,6-difluoro-3-(pirol-1-il)-fenil)titan	125051-32-3	412-000-1

980.	<i>N,N,N',N'</i> -tetraglicidil-4,4'-diamino-3,3'-dietildifenilmetan	130728-76-6	410-060-3
981.	Divanadijev pentaoksid	1314-62-1	215-239-8
982.	Pentaklorofenol i njegove alkalijske soli	87-86-5/131-52-2/7778-73-6	201-778-6/205-025-2/231-911-3
983.	Fosfamidon	13171-21-6	236-116-5
984.	<i>N</i> -(triklorometiltio)ftalimid (Folpet ISO)	133-07-3	205-088-6
985.	<i>N</i> -2-naftilanilin	135-88-6	205-223-9
986.	Ciram	137-30-4	205-288-3
987.	1-bromo-3,4,5-trifluorobenzen	138526-69-9	418-480-9
988.	Propazin	139-40-2	205-359-9
989.	3-(4-klorofenil)-1,1-dimetiluronijev trikloroacetat; monuron-TCA	140-41-0	006-043-00-1
990.	Izoksafutol	141112-29-0	606-054-00-7
991.	Krezoksim-metil	143390-89-0	607-310-00-0

992.	Klordekon	143-50-0	205-601-3
993.	9-vinilkarbazol	1484-13-5	216-055-0
994.	2-etilheksanska kisjelina i njene soli osim onih koje su navedene na drugom mjestu u Prilogu VI. Uredbi (EZ) br. 1272/2008	149-57-5/—	205-743-6/—
995.	Monuron	150-68-5	205-766-1
996.	Morfolin-4-karbonil hlorid	15159-40-7	239-213-0
997.	Daminozid	1596-84-5	216-485-9
998.	Alaklor (ISO)	15972-60-8	240-110-8
999.	UVCB proizvodi dobijeni kondenzacijom: tetrakis(hidroksimetilfosfonijevog hlorida, uree i alkilamina destilirane hidrogenisane C ₁₆₋₁₈ lojne masne kisjeline	166242-53-1	422-720-8
1000.	Loksinil i loksinil oktanoat (ISO)	1689-83-4/3861-47-0	216-881-1/223-375-4
1001.	Bromoksinil (ISO) (3,5-dibromo-4-hidroksibenzonitril) i bromoksinil heptanoat (ISO)	1689-84-5/56634-95-8	216-882-7/260-300-4
1002.	2,6-dibromo-4-cijanofenil oktanoat	1689-99-2	216-885-3
1003.	Premješteno ili izbrisano		

1004.	5-hloro-1,3-dihidro-2H-indol-2-on	17630-75-0	412-200-9
1005.	Benomil	17804-35-2	241-775-7
1006.	Klorotalonil	1897-45-6	217-588-1
1007.	<i>N'</i> -(4-hloro-o-tolil)-N,N-dimetilformamidin monohidrohlorid	19750-95-9	243-269-1
1008.	4,4'-metilenbis(2-etilanilin)	19900-65-3	243-420-1
1009.	Valinamid	20108-78-5	402-840-7
1010.	[(p-toliloksi)metil]oksiran	2186-24-5	218-574-8
1011.	[(m-toliloksi)metil]oksiran	2186-25-6	218-575-3
1012.	2,3-epoksipropil o-tolil eter	2210-79-9	218-645-3
1013.	[(toliloksi)metil]oksiran, krezil glicidil eter	26447-14-3	247-711-4
1014.	Di-alat	2303-16-4	218-961-1
1015.	Benzil 2,4-dibromobutanoat	23085-60-1	420-710-8
1016.	Trifluorjodometan	2314-97-8	219-014-5

1017.	Tiofanat-metil	23564-05-8	245-740-7
1018.	Dodekakloropentaciklo[5.2.1.0 ^{2,6} .0 ^{3,9} 0 ^{5,8}]dekan (mireks)	2385-85-5	219-196-6
1019.	Propizamid	23950-58-5	245-951-4
1020.	Butil glicidil eter	2426-08-6	219-376-4
1021.	2,3,4-triklorobut-1-en	2431-50-7	219-397-9
1022.	Kinometionat	2439-01-2	219-455-3
1023.	((<i>R</i>)- α -feniletilamonijev (-)-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-(1,2-epoksipropil)fosfonat monohidrat	25383-07-7	418-570-8
1024.	5-etoksi-3-triklorometil-1,2,4-tiadiazol (Etridiazol -ISO)	2593-15-9	219-991-8
1025.	Disperse Yellow 3	2832-40-8	220-600-8
1026.	1,2,4-Triazol	288-88-0	206-022-9
1027.	Aldrin (ISO)	309-00-2	206-215-8
1028.	Diuron (ISO)	330-54-1	206-354-4
1029.	Linuron (ISO)	330-55-2	206-356-5

1030.	Niklov karbonat	3333-67-3	222-068-2
1031.	3-(4-izopropilfenil)-1,1-dimetilurea (Izoproturon ISO)	34123-59-6	251-835-4
1032.	Iprodion	36734-19-7	253-178-9
1033.	Premješteno ili izbrisano		
1034.	5-(2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin)-3-fluoro-2-hidroksimetiltetrahidrofuran	41107-56-6	415-360-8
1035.	Krotonaldehide	4170-30-3	224-030-0
1036.	Heksahidroćiklopenta(c)pirol-1-(1 <i>H</i>)-amonijev <i>N</i> -etoksikarbonil- <i>N</i> -(p-olilsulfonil)azanid		418-350-1
1037.	4,4'-karbonimidoilbis[N,N-dimetilanilin] i njegove soli	492-80-8	207-762-5
1038.	DNOC (ISO)	534-52-1	208-601-1
1039.	Toluidin hlorid	540-23-8	208-740-8
1040.	Toluidin sulfat (1:1)	540-25-0	208-741-3
1041.	2-(4-tert-butilfenil)etanol	5406-86-0	410-020-5
1042.	Fention	55-38-9	200-231-9

1043.	Hlordan, čisti	57-74-9	200-349-0
1044.	Heksan-2-on (metil butil keton)	591-78-6	209-731-1
1045.	Fenarimol	60168-88-9	262-095-7
1046.	Acetamid	60-35-5	200-473-5
1047.	<i>N</i> -cikloheksil- <i>N</i> -metoksi-2,5-dimetil-3-furamid (Furmecikloks -ISO)	60568-05-0	262-302-0
1048.	Dieldrin	60-57-1	200-484-5
1049.	4,4'- izobutiletildidifenol	6807-17-6	401-720-1
1050.	Klordimeform	6164-98-3	228-200-5
1051.	Amitrol	61-82-5	200-521-5
1052.	Karbaril	63-25-2	200-555-0
1053.	Destilati (naftni), laki, hidrokrekirani	64741-77-1	265-078-2
1054.	1-etil-1-metilmorfolinov bromid	65756-41-4	612-182-00-4
1055.	(3-hlorofenil)-(4-metoksi-3-nitrofenil)metanon	66938-41-8	423-290-4

1056.	Goriva, dizel, osim ako je poznata čitava istorijaprerade i ako je moguće dokazati da supstanca od koje su proizvedeni nije kancerogena	68334-30-5	269-822-7
1057.	Lož ulje, br. 2	68476-30-2	270-671-4
1058.	Lož ulje, br. 4	68476-31-3	270-673-5
1059.	Goriva, dizel, br. 2	68476-34-6	270-676-1
1060.	2,2-dibromo-2-nitroetanol	69094-18-4	412-380-9
1061.	1-etil-1-metilpirolidinov bromid	69227-51-6	612-183-00-X
1062.	Monokrotofos	6923-22-4	230-042-7
1063.	Nikal	7440-02-0	231-111-4
1064.	Bromometan (Metilbromid -ISO)	74-83-9	200-813-2
1065.	Hlorometan (metilhlorid)	74-87-3	200-817-4
1066.	Jodometan (metil jodid)	74-88-4	200-819-5
1067.	Bromoetan (etil bromid)	74-96-4	200-825-8
1068.	Heptaklor	76-44-8	200-962-3

1069.	Fentin hidroksid	76-87-9	200-990-6
1070.	Niklov sulfat	7786-81-4	232-104-9
1071.	3,5,5-trimetilcikloheks-2-enon (izoforon)	78-59-1	201-126-0
1072.	2,3-dikloropropen	78-88-6	201-153-8
1073.	Fluazifop-P-butil (ISO)	79241-46-6	607-305-00-3
1074.	(<i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-karboksilna kisjelina	79815-20-6	410-860-2
1075.	Toksafen	8001-35-2	232-283-3
1076.	(4-hidrazinofenil)- <i>N</i> -metilmetansulfonamid hidrohlorid	81880-96-8	406-090-1
1077.	CI Solvent Yellow 14	842-07-9	212-668-2
1078.	Klozolinat	84332-86-5	282-714-4
1079.	Alkani, C ₁₀₋₁₃ , monokloro	85535-84-8	287-476-5
1080.	Premješteno ili izbrisano		
1081.	2,4,6-triklorofenol	88-06-2	201-795-9

1082.	Dietilkarbamoil-hlorid	88-10-8	201-798-5
1083.	1-vinil-2-pirolidon	88-12-0	201-800-4
1084.	Miklobutanil (ISO) (2-(4-klorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil) heksannitril)	88671-89-0	410-400-0
1085.	Fentin acetat	900-95-8	212-984-0
1086.	Bifenil-2-ilamin	90-41-5	201-990-9
1087.	<i>Trans</i> -4-cikloheksil-L-prolin monohidro-hlorid	90657-55-9	419-160-1
1088.	2-metil-m-fenilendiizocijanat (toluen 2,6-diizocijanat)	91-08-7	202-039-0
1089.	4-metil-m-fenilendiizocijanat (toluen 2,4-diizocijanat)	584-84-9	209-544-5
1090.	m-toliliden diizocijanat (toluen diizocijanat)	26471-62-5	247-722-4
1091.	Goriva, mlazno gorivo, ekstrakcija uglja rastvaračem, hidrokrakovana, hidrogenisana	94114-58-6	302-694-3
1092.	Goriva, dizel, ekstrahovanje uglja rastvaračem, hidrokrakovana, hidrogenisana	94114-59-7	302-695-9
1093.	Smola, ako sadrži > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	61789-60-4	263-072-4
1094.	2-Butanon oksim	96-29-7	202-496-6

1095.	Ugljovodonici, C_{16-20} , deparafinirani rastvorom, hidrokrakovana parafinski ostaci destilacije	97675-88-2	307-662-2
1096.	α,α -Diklorotoulen	98-87-3	202-709-2
1097.	Mineralna vuna, osim one navedene na drugim mjestima u ovom Prilogu; [vještačka (silikatna) vlakna sa nasumičnom orijentacijom sa alkalijskim oksidom i zemnoalkalijskim oksidom ($Na_2O + K_2O + CaO + MgO + BaO$) udjela većeg od 18 % mase]		
1098.	Reakcijski produkt acetofenona, formaldehida, cikloheksilamina, metanola i sirćetne kiseline		406-230-1
1099.	Trinatrijev bis(7 – acetamido – 2-(4-nitro-2-oksido-fenilazo)-3-sulfonato-1-naftolato)kromat(1-)		400-810-8
1100.	Smjesa: 4-alil-2,6-bis(2,3-epoksi-propil)fenol, 4-alil-6-(3-(6-(3-(6-(3-(4-alil-2,6-bis(2,3-epoksi-propil)-fenoksi) 2-hidroksi-propil)-4-alil-2-(2,3-epoksi-propil)fenoksi)-2-hidroksi-propil)-4-alil-2-(2,3-epoksi-propil)-fenoksi)-2-hidroksi-propil-2-(2,3-epoksi-propil)fenol, 4-alil-6-(3-(4-alil-2,6-bis(2,3-epoksi-propil)fenoksi)-2-hidroksi-propil)-2-(2,3-epoksi-propil)fenoksi)fenol i 4-alil-6-(3-(6-(3-(4-alil-2,6-bis(2,3-epoksi-propil)fenoksi)-2-hidroksi-propil)-4-alil-2-(2,3-epoksi-propil)fenoksi) 2-hidroksi-propil)-2-(2,3-epoksi-propil)fenol		417-470-1
1101.	Ulje korijena costus (<i>Saussurea lappa Clarke</i>) kada se koristi kao mirisni sastojak	8023-88-9	
1102.	7-etoksi-4-metil kumarin, kada se koristi kao mirisni sastojak	87-05-8	201-721-5

1103.	Heksahidroksumarin, kada se koristi kao mirisni sastojak	700-82-3	211-851-4
1104.	Eksudacija <i>Myroxylon pereirae</i> (Royle) Klotzsch (peruanski balzam, sirovi) kada se koristi kao mirisni sastojak	8007-00-9	232-352-8
1105.	Izobutil nitrit	542-56-2	208-819-7
1106.	Izopren (stabiliziran); (2-metil-1,3-butadien)	78-79-5	201-143-3
1107.	1-bromopropan; n-propil bromid	106-94-5	203-445-0
1108.	Hloropren (stabilizovan); (2-hlorobuta-1,3-dien)	126-99-8	204-818-0
1109.	1,2,3-trikloropropan	96-18-4	202-486-1
1110.	Etilen glikol dimetil eter (EGDME)	110-71-4	203-794-9
1111.	Dinokap (ISO)	39300-45-3	254-408-0
1112.	Diaminotoluen, tehnički proizvod –smjesa [4-metil-m-fenilendiamina] ⁽⁴⁾ i [2-metil-m-fenilendiamina] ⁽⁵⁾ Metil-fenilendiamin	25376-45-8	246-910-3
1113.	<i>p</i> -klorobenzotriklorid	5216-25-1	226-009-1
1114.	Difenileter; oktabromo derivat	32536-52-0	251-087-9

1115.	1,2-bis(2-metoksietoksi)etan; Trietilen glikol dimetil eter (TEGDME)	112-49-2	203-977-3
1116.	Tetrahidrotiopiran-3-karboksaldehid	61571-06-0	407-330-8
1117.	4,4'-bis(dimetilamino)benzofenon (Michlerov keton)	90-94-8	202-027-5
1118.	Oksiranmetanol, 4-metilbenzensulfonat, (S)-	70987-78-9	417-210-7
1119.	1,2-benzendikarboksilna kisjelina, dipentilni ester, razgranat i linearan [1]	84777-06-0 [1]	284-032-2
	n-pentil-izopentil ftalat [2]-	[2]	
	di-n-pentil ftalat [3]	131-18-0 [3]	205-017-9
	Diizopentil ftalat [4]	605-50-5 [4]	210-088-4
1120.	Benzil butil ftalat (BBP)	85-68-7	201-622-7
1121.	1,2-benzendikarboksilna kisjelina, di-C ₇₋₁₁ , razgranati i linearni alkil esteri	68515-42-4	271-084-6
1122.	Smjesa: dinatrijevog 4-(3 – etoksikarbonil – 4-(5-(3-etoksikarbonil-5-hidroksi-1-(4-sulfonatofenil)pirazol-4-il)penta-2,4-dieniliden)-4,5-dihidro-5-oksopirazol-1-il) benzensulfonata i trinatrijevog 4-(3-etoksikarbonil-4-(5-(3-etoksikarbonil-5-oksido-(4-sulfonatofenil)pirazol-4-il)penta-2,4-dieniliden)-4,5-dihidro-5-oksopirazol-1-il) benzensulfonata		402-660-9

1123.	(Metilenbis(4,1-fenilenazo(1-(3-(dimetilamino)propil)-1, 2 – dihidro – 6 – hidroksi – 4 – metal – 2-okso(1,2,4-piridin-5,3-diil))) -1,1'-dipiridinijev dihlorid dihidrohlorid		401-500-5
1124.	2-[2 – hidroksi – 3-(2-klorofenil)karbamoi – 1-naftilazo]-7-[2-hidroksi-3-(3-metilfenil)-karbamoi-1-naftilazo]fluoren-9-on		420-580-2
1125.	Azafenidin	68049-83-2	
1126.	2,4,5-trimetilanilin [1]	137-17-7 [1]	205-282-0
	2,4,5-trimetilanilin hidrohlorid [2]	21436-97-5 [2]	
1127.	4,4'-tiodianilin i njegove soli	139-65-1	205-370-9
1128.	4,4'-oksidianilin (p-aminofenil eter) i njegove soli	101-80-4	202-977-0
1129.	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-4,4'-metilenedianilin	101-61-1	202-959-2
1130.	6-metoksi-m-toluidin; (p-krezidin)	120-71-8	204-419-1
1131.	3-etil-2-metil-2-(3-metilbutil)-1,3-oksazolidin	143860-04-2	421-150-7
1132.	Smjesa: 1,3,5-tris(3-aminometilfenil)-1,3,5-(1H,3H,5H)-triazin-2,4,6-triona i smjese oligomera 3,5-bis(3-aminometilfenil)-1-poli [3,5-bis(3-aminometilfenil)-2,4,6-triokso-1,3,5-(1H,3H,5H)-triazin-1-il]-1,3,5-(1H,3H,5H)-triazin-2,4,6-triona		421-550-1

1133.	2-nitrotoluen	88-72-2	201-853-3
1134.	Tributil fosfat	126-73-8	204-800-2
1135.	Naftalen	91-20-3	202-049-5
1136.	Nonilfenol [1]	25154-52-3 [1]	246-672-0
	4-nonilfenol, razgranat [2]	84852-15-3 [2]	284-325-5
1137.	1,1,2-trikloroetan	79-00-5	201-166-9
1138.	Alil hlorid; (3-hloropropen)	107-05-1	203-457-6
1139.	1,4-diklorobenzen; (p-diklorobenzen)	106-46-7	203-400-5
1140.	bis(2-hloroetil) eter	111-44-4	203-870-1
1141.	Fenol	108-95-2	203-632-7
1142.	Bisfenol A (4,4'-izopropilidendifenol)	80-05-7	201-245-8
1143.	Triksimetilen (1,3,5-trioksan)	110-88-3	203-812-5
1144.	Propargit (ISO)	2312-35-8	219-006-1

1145.	1-hloro-4-nitrobenzen	100-00-5	202-809-6
1146.	Molinat (ISO)	2212-67-1	218-661-0
1147.	Fenpropimorf (ISO)	67564-91-4	266-719-9
1148.	Premješteno ili izbrisano		
1149.	Metil izocijanat	624-83-9	210-866-3
1150.	<i>N,N</i> -dimetilanilin tetrakis(pentafluorofenil)borat	118612-00-3	422-050-6
1151.	<i>O,O'</i> -(etenilmetilsililen)di[(4-metilpentan-2-on)oksim]		421-870-1
1152.	Smjesa: (2:1): 4-(7-hidroksi-2,4,4-trimetil-2-kromanil)rezorcinol-4-il-tris (6-diazo-5,6-dihidro-5-oksonaftalen-1-sulfonata) i 4-(7-hidroksi-2,4,4-trimetil-2-kromanil)rezorcinol-bis (6-diazo-5,6-dihidro-5-oksonaftalen-1-sulfonata)	140698-96-0	414-770-4
1153.	Smjesa: reakcijskog produkta 4,4'-metilenbis[2-(4-hidroksibenzil)-3,6-dimetilfenola] i 6-diazo-5,6-dihidro-5-okso-naftalensulfonata (1:2) i reakcijskog produkta 4,4'-metilenbis[2-(4-hidroksibenzil)-3,6-dimetilfenola] i 6-diazo-5,6-dihidro-5-okso-naftalensulfonata (1:3)		417-980-4
1154.	Malahit zeleni hidroklorid[1]	569-64-2 [1]	209-322-8

	Malahit zelen oksalat [2]	18015-76-4 [2]	241-922-5
1155.	1-(4-hlorofenil)-4,4-dimetil-3-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)pentan-3-ol	107534-96-3	403-640-2
1156.	5-(3-butiril-2,4,6-trimetilfenil)-2-[1-(etoksiimino)propil]-3-hidroksicikloheks-2-en-1-on	138164-12-2	414-790-3
1157.	<i>Trans</i> -4-fenil-L-prolin	96314-26-0	416-020-1
1158.	Smjesa: 5-[(4-[(7 – amino – 1 – hidroksi – 3-sulfo-2-naftil)azo]-2,5-dietoksifenil)azo] – 2-[(3-fosfonofenil)azo]benzojeve kisjeline i 5-[(4-[(7-amino-1-hidroksi-3-sulfo-2-naftil)azo]-2,5-dietoksifenil)azo]-3-[(3-fosfonofenil)azo]benzojeve kisjeline	163879-69-4	418-230-9
1159.	2-{4-(2-amoniopropilamino)-6-[4-hidroksi-3-(5-metil-2-metoksi-4-sulfamoilfenilazo)-2-sulfonatonaft-7-ilamino]-1,3,5-triazin-2-ilamino]-2-aminopropil format		424-260-3
1160.	5-nitro-o-toluidin [1]	99-55-8 [1]	202-765-8
	5-nitro-o-toluidin hidroklorid [2]	51085-52-0 [2]	256-960-8
1161.	1-(1-naftilmetil)kinolinhlrid	65322-65-8	406-220-7
1162.	(R)-5-bromo-3-(1-metil-2-pirolidinilmetil)-1H-indol	143322-57-0	422-390-5
1163.	Pimetrozin (ISO)	123312-89-0	613-202-00-4

1164.	Oksadiargil (ISO)	39807-15-3	254-637-6
1165.	Hlorotoluron (3-(3-kloro-p-tolil)-1,1-dimetilurea)	15545-48-9	239-592-2
1166.	N-[2-(3 – acetil – 5 – nitrotiofen – 2-ilazo) – 5-dietilaminofenil] acetamid		416-860-9
1167.	1,3-bis(vinilsulfonilacetamido)-propan	93629-90-4	428-350-3
1168.	p-fenetidin (4-etoksianilin)	156-43-4	205-855-5
1169.	m-fenilendiamin i njegove soli	108-45-2	203-584-7
1170.	Ostaci (katran od kamenca uglja), destilacija kreozotnog ulja, ako sadrži > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	92061-93-3	295-506-3
1171.	Kreozotno ulje, acenaftenska frakcija, isprano ulje, ako sadrži > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	90640-84-9	292-605-3
1172.	Kreozotno ulje, ako sadrži > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	61789-28-4	263-047-8
1173.	Kreozot, ako sadrži > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	8001-58-9	232-287-5
1174.	Kreozotno ulje, destilat s visokim ključanjem, isprano ulje, ako sadrži > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	70321-79-8	274-565-9
1175.	Ostaci ekstrakcije (ugljen), kisjelo kreozotno ulje, ostatak ekstrakta ulja za ispiranje, ako sadrže > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	122384-77-4	310-189-4

1176.	Kreozotno ulje, destilat s niskim ključanjem, isprano ulje, ako sadrži > 0,005 % m/m benzo[a]pirena	70321-80-1	274-566-4
1177.	6-metoksi-2,3-piridindiamin i njegova so s HCl, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	94166-62-8	303-358-9
1178.	2,3-naftalendiol, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	92-44-4	202-156-7
1179.	2,4-diaminodifenilamin, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	136-17-4	
1180.	2,6-bis(2-hidroksietoksi)-3,5-piridindiamin i njegova so s HCl, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	117907-42-3	
1181.	2-metoksimetil-p-aminofenol i njegova so s HCl, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	135043-65-1/29785-47-5	
1182.	4,5-diamino-1-metilpirazol i njegova sol s HCl, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	20055-01-0/21616-59-1	
1183.	4,5-diamino-1-((4-klorofenil)metil)-1H-pirazolsulfat, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	163183-00-4	
1184.	4-hloro-2-aminofenol, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	95-85-2	202-458-9
1185.	4-hidroksiindol, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	2380-94-1	219-177-2
1186.	4-metoksitoluen-2,5-diamin i njegova so s HCl, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	56496-88-9	

1187.	5-amino-4-floro-2-metilfenol sulfat, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	163183-01-5	
1188.	<i>N,N</i> -dietil-m-aminofenol, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	91-68-9/68239-84-9	202-090-9/269-478-8
1189.	<i>N</i> -ciklopentil-m-aminofenol, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	104903-49-3	
1190.	<i>N</i> -(2-metoksietil)-p-fenilendiamin i njegova so s HCl, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	72584-59-9/66566-48-1	276-723-2
1191.	2,4-diamino-5-metilfenetol i njegova so s HCl, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	113715-25-6	
1192.	1,7-naftalendiol, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	575-38-2	209-383-0
1193.	3,4-diaminobenzojeva kiselina, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	619-05-6	210-577-2
1194.	2-aminometil-p-aminofenol i njegova so s HCl, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	79352-72-0	
1195.	Solvent Red 1 (CI 12150), kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	1229-55-6	214-968-9
1196.	Acid Orange 24 (CI 20170), kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	1320-07-6	215-296-9
1197.	Acid Red 73 (CI 27290), kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	5413-75-2	226-502-1
1198.	PEG-3,2',2'-di-p-Fenilendiamin	144644-13-3	

1199.	6-nitro-o-toluidin	570-24-1	209-329-6
1200.	HC Yellow br. 11	73388-54-2	
1201.	HC Orange br. 3	81612-54-6	
1202.	HC Green br. 1	52136-25-1	257-687-7
1203.	HC Red br. 8 i njegove soli	13556-29-1/97404-14-3	- / 306-778-0
1204.	Tetrahidro-6-nitrokinoksalin i njegove soli	158006-54-3/41959-35-7/73855-45-5	
1205.	Disperse Red 15, osim kao nečistoća u Disperse Violet 1	116-85-8	204-163-0
1206.	4-amino-3-fluorofenol	399-95-1	402-230-0
1207.	<i>N,N'</i> -diheksadecil- <i>N,N'</i> -bis(2-hidroksietil)propandiamid Bishidroksietil biscetil malonamid	149591-38-8	422-560-9
1208.	1-metil-2,4,5-trihidroksibenzen i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	1124-09-0	214-390-7
1209.	2,6-dihidroksi-4-metilpiridin i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	4664-16-8	225-108-7
1210.	5-hidroksi-1,4-benzodioksan i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	10288-36-5	233-639-0
1211.	3,4-metilendioksifenol i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	533-31-3	208-561-5

1212.	3,4-metilendioksianilin i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	14268-66-7	238-161-6
1213.	Hidroksipiridinon i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	822-89-9	212-506-0
1214.	3-nitro-4-aminofenoksietanol i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	50982-74-6	
1215.	2-metoksi-4-nitrofenol (4-nitroguaiakol) i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	3251-56-7	221-839-0
1216.	CI Acid Black 131 i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	12219-01-1	
1217.	1,3,5-trihidroksibenzen (Floroglucinol) i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	108-73-6	203-611-2
1218.	1,2,4-benzentriacetat i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	613-03-6	210-327-2
1219.	Etanol, 2,2'-iminobis-, reakcijski produkti s epiklorohidrinom i 2-nitro-1,4-benzendiaminom (HC Blue br. 5) i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	68478-64-8/158571-58-5	
1220.	N-metil-1,4-diaminoantrakinon, reakcijski produkti s epiklorohidrinom i monoetanolaminom (HC Blue br. 4) i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	158571-57-4	
1221.	4-aminobenzensulfonska kisjelina (sulfanilna kisjelina) i njene soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	121-57-3/515-74-2	204-482-5/208-208-5

1222.	3,3'-(sulfonilbis(2-nitro-4,1-fenilen)imino)bis(6-(fenilamino)) benzensulfonska kiselina i njene soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	6373-79-1	228-922-0
1223.	3(ili 5)-((4-(benzilmetilamino)fenil)azo)-1,2-(ili 1,4)-dimetil-1H-1,2,4-triazol i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	89959-98-8/12221-69-1	289-660-0
1224.	2,2'-((3-kloro-4-((2,6-dikloro-4-nitrofenil)azo)fenil)imino)bisetanol (Disperse Brown 1) i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	23355-64-8	245-604-7
1225.	2-[[4-[etil(2-hidroksietil)amino]fenil]azo]-6-metoksi-3-metilbenzotiazol i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	12270-13-2	235-546-0
1226.	2-[(4-kloro-2-nitrofenil)azo]-N-(2-metoksifenil)-3-oksobutanamid (Pigment Yellow 73) i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	13515-40-7	236-852-7
1227.	2,2'-[(3,3'-dikloro[1,1'-bifenil]-4,4'-diil)bis(azo)]bis[3-okso-N-fenilbutanamid] (Pigment Yellow 12) i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	6358-85-6	228-787-8
1228.	2,2'-(1,2-etendiil)bis[5-[(4-etoksifenil)azo]benzensulfonska kiselina) i njene soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	2870-32-8	220-698-2
1229.	2,3-dihidro-2,2-dimetil-6-[(4-(fenilazo)-1-naftalenil)azo]-1H-pirimidin (Solvent Black 3) i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	4197-25-5	224-087-1

1230.	3(ili5)-[[4-[(7-amino-1-hidroksi-3-sulfonato-2-naftil)azo]-1-naftil]azo] salicilna kiselina i njene soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	3442-21-5/34977-63-4	222-351-0/252-305-5
1231.	7-(benzoilamino)-4-hidroksi-3-[[4-[(4-sulfofenil)azo]fenil]azo]naftalen-2-sulfonska kiselina i njene soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	2610-11-9	220-028-9
1232.	(μ-((7,7'-iminobis(4-hidroksi-3-((2-hidroksi-5-(N-metilsulfamoil)fenil)azo)naftalen-2-sulfonato))(6-))) dikuprat(2-) i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	37279-54-2	253-441-8
1233.	3-[(4-(acetilamino)fenil)azo]-4-hidroksi-7-[[[[5-hidroksi-6-(fenilazo)-7-sulfo-2-naftalenil]amino]karbonil]amino]naftalen-2-sulfonska kiselina i njene soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	3441-14-3	222-348-4
1234.	7,7'-(karbonildiimino)bis(4-hidroksi-3-[[2-sulfo-4-[4-sulfofenil)azo] fenil]azo]naftalen-2-sulfonska kiselina i njene soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	2610-10-8/25188-41-4	220-027-3
1235.	Etanamin, N-(4-[bis[4-(dietilamino)fenil]metilen]-2,5-cikloheksadien-1-iliden)-N-etil- i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	2390-59-2	219-231-5
1236.	2-[[[(4-metoksifenil)metilhidrazono]metil]-1,3,3-trimetil-3H-indolij i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	54060-92-3	258-946-7

1237.	2-(2-((2,4-dimetoksifenil)amino)etenil)-1,3,3-trimetil-3H-indolij i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	4208-80-4	224-132-5
1238.	Nigrozin, topiv u alkoholu (Solvent Black 3), kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	11099-03-9	
1239.	3,7-bis(dietilamino)fenoksazin-5-ijev i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	47367-75-9/33203-82-6	251-403-5
1240.	9-(dimetilamino)benzo[a]fenoksazin-7-ijev i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	7057-57-0/966-62-1	230-338-6/213-524-1
1241.	6-amino-2-(2,4-dimetilfenil)-1H-benz[de]izokinolin-1,3(2H)-dion (Solvent Yellow 44) i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	2478-20-8	219-607-9
1242.	1-amino-4-[[4-[(dimetilamino)metil]fenil]amino]antrakinon i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	67905-56-0/12217-43-5	267-677-4/235-398-7
1243.	Laccaic kiselina (CI Natural Red 25) i njene soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	60687-93-6	
1244.	5-[(2,4-dinitrofenil)amino]-2-(fenilamino)benzensulfonska kiselina i njene soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	6373-74-6/15347-52-1	228-921-5/239-377-3
1245.	4-[(4-nitrofenil)azo]anilin (Disperse Orange 3) i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	730-40-5/70170-61-5	211-984-8

1246.	4-nitro-m-fenilendiamin i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	5131-58-8	225-876-3
1247.	1-amino-4-(metilamino)-9,10-antrakinon (Disperse Violet 4) i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	1220-94-6	214-944-8
1248.	N-metil-3-nitro-p-fenilendiamin i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	2973-21-9	221-014-5
1249.	N1-(2-hidroksietil)-4-nitro-o-fenilendiamin (HC Yellow No 5) i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	56932-44-6	260-450-0
1250.	N1-(tris(hidroksimetil))metil-4-nitro-1,2-fenilendiamin (HC Yellow No 3) i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	56932-45-7	260-451-6
1251.	2-nitro-N- hidroksietil-p-anisidin i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	57524-53-5	
1252.	N,N'-dimetil-N-hidroksietil-3-nitro-p-fenilendiamin i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	10228-03-2	233-549-1
1253.	3-(N-metil-N-(4-metilamino-3-nitrofenil)amino)propan-1,2-diol i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	93633-79-5	403-440-5
1254.	4-etilamino-3-nitrobenzojeva kiselina (N-Ethyl-3-Nitro PABA) i njene soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	2788-74-1	412-090-2

1255.	(8-[(4-amino-2-nitrofenil)azo]-7-hidroksi-2-naftil]trimetilamonijev klorid i njegove soli, uz izuzetak Basic Red 118 (CAS br. 71134-97-9) kao nečistoće u Basic Brown 17, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	71134-97-9	275-216-3
1256.	5-((4-(dimetilamino)fenil)azo)-1,4-dimetil-1H-1,2,4-triazoli i njegove soli, kada se koriste kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	12221-52-2	
1257.	4-(fenilazo)-m-fenilendiamin i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	495-54-5	207-803-7
1258.	1,3-benzendiamin, 4-metil-6-(fenilazo)- i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	4438-16-8	224-654-3
1259.	5-(acetilamino)-4-hidroksi-3-((2-metilfenil)azo)-2,7-naftalendisulfonska kiselina i njene soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	6441-93-6	229-231-7
1260.	4,4'-[(4-metil-1,3-fenilen)bis(azo)]bis[6-metil-1,3-benzendiamin] (Basic Brown 4) i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	4482-25-1	224-764-1
1261.	3-[[4-[[diamino(fenilazo)fenil]azo]-2-metilfenil]azo]-N,N,N-trimetil-benzenamin i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	83803-99-0	280-920-9
1262.	3-[[4-[[diamino(fenilazo)fenil]azo]-1-naftalenil]azo]-N,N,N-trimetil-benzenamin i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	83803-98-9	280-919-3

1263.	N-[4-[4-(dietilamino)fenil]fenilmetilen]-2,5-cikloheksadien-1-iliden]-N-etil-etanamin i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	633-03-4	211-190-1
1264.	1-[(2-hidroksietil)amino]-4-(metilamino)-9,10-antrakinon i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	2475-46-9/86722-66-9	219-604-2/289-276-3
1265.	1,4-diamino-2-metoksi-9,10-antrakinon (Disperse Red 11) i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	2872-48-2	220-703-8
1266.	1,4-dihidroksi-5,8-bis[(2-hidroksietil)amino]antrakinon (Disperse Blue 7) i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	3179-90-6	221-666-0
1267.	1-[(3-aminopropil)amino]-4-(metilamino)antrakinon i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	22366-99-0	244-938-0
1268.	N-[6-[(2-kloro-4-hidroksifenil)imino]-4-metoksi-3-okso-1,4-cikloheksadien-1-il]acetamid (HC Yellow No 8) i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	66612-11-1	266-424-5
1269.	[6-[[3-kloro-4-(metilamino)fenil]imino]-4-metil-3-oksocikloheksa-1,4-dien-1-il]urea (HC Red No 9) i njene soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	56330-88-2	260-116-4
1270.	3,7-bis(dimetilamino)fenotiazin-5-ij i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	61-73-4	200-515-2

1271.	4,6-bis(2-hidroksietoksi)-m-fenilendiamin i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	94082-85-6	
1272.	5-amino-2,6-dimetoksi-3-hidroksipiridin i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	104333-03-1	
1273.	4,4'-diaminodifenilamin i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	537-65-5	208-673-4
1274.	4-dietilamino-o-toluidin i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	148-71-0/24828-38-4/2051-79-8	205-722-1/246-484-9/218-130-3
1275.	<i>N,N</i> -dietil-p-fenilendiamin i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	93-05-0/6065-27-6/6283-63-2	202-214-1/227-995-6/228-500-6
1276.	<i>N,N</i> -dimetil-p-fenilendiamin i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	99-98-9/6219-73-4	202-807-5/228-292-7
1277.	Diaminotoluen i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	496-72-0	207-826-2
1278.	2,4-diamino-5-metilfenoksietanol i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	141614-05-3/113715-27-8	
1279.	6-amino-o-krezol i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	17672-22-9	

1280.	Hidroksietilaminometil-p-aminofenol i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	110952-46-0/135043-63-9	
1281.	2-amino-3-nitrofenol i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	603-85-0	210-060-1
1282.	2-kloro-5-nitro-N-hidroksietil -p-fenilendiamin i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	50610-28-1	256-652-3
1283.	2-nitro-p-fenilendiamin i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	5307-14-2/18266-52-9	226-164-5/242-144-9
1284.	Hidroksietil-2,6-dinitro-p-anisidin i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	122252-11-3	
1285.	6-nitro-2,5-piridindiamin i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	69825-83-8	
1286.	3,7-diamino-2,8-dimetil-5-fenil-fenazini i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	477-73-6	207-518-8
1287.	3-hidroksi-4-[(2-hidroksinaftil)azo]-7-nitronaftalen-1-sulfonska kiselina i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	16279-54-2/5610-64-0	240-379-1/227-029-3
1288.	3-[(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)amino]propan-1,2-diol (HC Yellow No 6) i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	104333-00-8	
1289.	2-[(4-kloro-2-nitrofenil)amino]etanol (HC Yellow br. 12) i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	59320-13-7	

1290.	3-[[4-[(2-hidroksietil)metilamino]-2-nitrofenil]amino]-1,2-propandiol i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	173994-75-7/102767-27-1	
1291.	3-[[4-[etil(2-hidroksietil)amino]-2-nitrofenil]amino]-1,2-propandiol i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	114087-41-1/114087-42-2	
1292.	Etanamin, N-[4-[[4-(dietilamino)fenil][4-(etilamino)-1-naftalenil]metilen]-2,5-cikloheksadien-1-iliden]-N-etil- i njegove soli, kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	2390-60-5	219-232-0
1293.	4-[(4-aminofenil) (4-iminocikloheksa-2,5-dien-1-iliden)metil]-o-toluidin i njegova hidrokloridna so (HCl) (Basic Violet 14; CI 42510) kada se koristi u proizvodima za bojenje kose	3248-93-9/632-99-5	221-832-2/211-189-6 (HCl)
1294.	4-(2,4-dihidroksifenilazo)benzensulfonskakisjelina i njena natrijeva so (Acid Orange 6; CI 14270) kada se koriste kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	2050-34-2/547-57-9	218-087-0/208-924-8 (Na)
1295.	3-hidroksi-4-(fenilazo)-2-naftenska kiselina i njena kalcijeva so (Pigment Red 64:1; CI 15800) kada se koriste kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	27757-79-5/6371-76-2	248-638-0/228-899-7 (Ca)
1296.	2-(6-hidroksi-3-okso-(3H)ksanten-9-il) benzojeva kiselina; fluorescein i njegova dinatrijeva so (Acid Yellow 73 natrijeva so; CI 45350) kada se koriste kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	2321-07-5/518-47-8	219-031-8/208-253-0 (Na)

1297.	4',5'-dibromo-3',6'-dihidroksispiro[izobenzofuran-1(3H),9'-[9H]ksanten]-3-on; 4',5'-(Na) dibromofluorescein; (Solvent Red 72) i njegova dinatrijeva so (CI 45370) kada se koriste kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	2050-34-2/547-57-9 (Na)	218-087-0/208-924-8 (Na)
1298.	2-(3,6-dihidroksi-2,4,5,7-tetrabromoksanten-9-il) benzojeva kisjelina; fluorescein, 2',4',5',7'-tetrabromo-; (Solvent Red 43), njegova dinatrijeva so (Acid Red 87; CI 45380) i njegova aluminijska so (Pigment Red 90:1 Aluminium lake) kada se koriste kao supstance u proizvodima za bojenje kose	15086-94-9/17372-87-1 (Na)/15876-39-8 (Al)	239-138-3/241-409-6 (Na)/240-005-7 (Al)
1299.	Ksantilij, 9-(2-karboksifenil)-3-((2-metilfenil)amino)-6-((2-metil-4-sulfofenil)amino)-, unutarnja so i njegova natrijeva so (Acid Violet 9; CI 45190) kada se koriste kao supstance u proizvodima za bojenje kose	10213-95-3/6252-76-2 (Na)	—/228-377-9 (Na)
1300.	3',6'-dihidroksi-4',5'-dijodospiro(izobenzofuran-1(3H),9'-[9H]ksanten)-3-on; (Solvent Red 73) i njegova natrijeva so (Acid Red 95; CI 45425) kada se koriste kao supstance u proizvodima za bojenje kose	38577-97-8/33239-19-9 (Na)	254-010-7/251-419-2 (Na)
1301.	2',4',5',7'-tetrajodofluorescein, njegova dinatrijeva so (Acid Red 51; CI 45430) i njegova aluminijska so (Pigment Red 172 Aluminium lake) kada se koriste kao supstance u proizvodima za bojenje kose	15905-32-5/16423-68-0 (Na)/12227-78-0 (Al)	240-046-0/240-474-8 (Na)/235-440-4 (Al)
1302.	1-hidroksi-2,4-diaminobenzen (2,4-diaminofenol) i njegove dihidrokloridne soli (2,4-diaminofenol HCl)	95-86-3/137-09-7 (HCl)	202-459-4/205-

	kada se koriste kao supstance u proizvodima za bojenje kose		279-4 (HCl)
1303.	1,4-dihidroksibenzene (hidrokinon), osim stava 14 u Prilogu.	123-31-9	204-617-8
1304.	[4-[[4-[4-[4-anilino-1-naftil]]4-(dimetilamino)fenil]metilen] cikloheksa-2,5-dien-1-iliden]dimetilamonijev hlorid (Basic Blue 26; CI 44045) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	2580-56-5	219-943-6
1305.	dinatrij 3-[(2,4-dimetil-5-sulfonatofenil)azo]-4-hidroksinaftalene-1-sulfonate (Ponceau SX; CI 14700) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	4548-53-2	224-909-9
1306.	Trinatrij tris[5,6 – dihidro – 5-(hidroksiimino) – 6-oksonaftalen – 2-sulfonato(2-)- N ₃ O ₆]ferat(3-); (Acid Green 1; CI 10020) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	19381-50-1	243-010-2
1307.	4-(fenilazo)rezorcinol (Solvent Orange 1; CI 11920) i njegove soli kada se koriste kao supstance u proizvodima za bojenje kose	2051-85-6	218-131-9
1308.	4-[(4-etoksifenil)azo]naftol (Solvent Red 3; CI 12010) i njegove soli kada se koriste kao supstance u proizvodima za bojenje kose	6535-42-8	229-439-8
1309.	1-[(2-kloro-4-nitrofenil)azo]-2-naftol (Pigment Red 4; CI 12085) i njegove soli kada se koriste kao supstance u proizvodima za bojenje kose	2814-77-9	220-562-2
1310.	3-hidroksi-N-(o-tolil)-4-[(2,4,5-triklorofenil)azo]naftalene-2-karboksamid (Pigment	6535-46-2	229-440-3

	Red 112; CI 12370) i njegove soli kada se koriste kao supstanca u proizvodima za bojenje kose		
1311.	N-(5-kloro-2,4-dimetoksifenil)-4-[[5-[(dietilamino)sulfonil]-2-metoksifenil]azo]-3-hidroksinaftalene-2-carboksiamide (Pigment Red 5; CI 12490) i njegove soli kada se koriste kao supstance u proizvodima za bojenje kose	6410-41-9	229-107-2
1312.	Dinatrijum 4-[(5-kloro-4-metil-2-sulfonatofenil)azo]-3-hidroksi-2-naftoate (Pigment Red 48; CI 15865) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	3564-21-4	222-642-2
1313.	Kalcijum 3 – hidroksi – 4-[(1-sulfonato-2-naftil)azo]-2-naftoat (Pigment Red 63:1; CI 15880) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	6417-83-0	229-142-3
1314.	Trinatrijum 3 – hidroksi – 4-(4'-sulfonatonaftilazo)naftalen-2,7-disulfonat (Acid Red 27; CI 16185) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	915-67-3	213-022-2
1315.	2,2'-[(3,3'-dikloro[1,1'-bifenil]-4,4'-diil)bis(azo)]bis[N-(2,4-dimetilfenil)-3-oksobutiramid] (Pigment Yellow 13; CI 21100) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	5102-83-0	225-822-9
1316.	2,2'-[cikloheksilidenbis[(2-metil-4,1-fenilen)azo]]bis[4-cikloheksilfenol] (Solvent Yellow 29; CI 21230) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	6706-82-7	229-754-0

1317.	1-((4-fenilazo)fenilazo)-2-naftol (Solvent Red 23; CI 26100) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	85-86-9	201-638-4
1318.	Tetranatijum 6-amino-4-hidroksi-3-[[7-sulfonato-4-[[4-sulfonatofenil)azo]-1-naftil]azo]naftalene-2,7-disulfonat (Food Black 2; CI 27755) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	2118-39-0	218-326-9
1319.	Etanamin, N-(4-((4-dietilamino)fenil)(2,4-disulfofenil)metilene)-2,5 – cikloheksadien-1-iliden)-N-etil-, hidroksid, unutrašnja so, natrijumova so (Acid Blue 1; CI 42045) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	129-17-9	204-934-1
1320.	Etanaminijum, N-(4-((4-dietilamino>)fenil)(5-hidroksi-2,4-disulfofenil)metilene)-2,5-cikloheksadien-1-iliden)-N-etil-, hidroksid, unutrašnja so, natrijeva so (2:1) (Acid Blue 1; CI 42051) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	3536-49-0	222-573-8
1321.	Benzenmetanaminijum, N-etil-N-(4-((4-(etil(3-sulfofenil)metil)amino)fenil)(4-hidroksi-2-sulfofenil)metilen)-2,5-cikloheksadien-1-iliden)-3-sulfo-, hidroksid, unutrašnja so, dinatrijeva so (Fast Green FCF; CI 42053) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	2353-45-9	219-091-5
1322.	1,3-izobenzofurandion, produkti reakcije s metilkinolin i kinkolinom (Solvent Yellow 33; CI 47000) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	8003-22-3	232-318-2
1323.	Nigrozin (CI 50420) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	8005-03-6	—

1324.	8,18-dikloro-5,15-dietil-5,15-dihidrodiindolo[3,2-b:3',2'-m]trifenodioksazin (Pigment Violet 23; CI 51319) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	6358-30-1	228-767-9
1325.	1,2-dihidroksiantrakinon (Pigment Red 83; CI 58000) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	72-48-0	200-782-5
1326.	Trinatrijum 8-hidroksipiren-1,3,6-trisulfonat (Solvent Green 7; CI 59040) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	6358-69-6	228-783-6
1327.	1-hidroksi-4-(p-toluidino)antrakinon (Solvent Violet 13; CI 60725) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	81-48-1	201-353-5
1328.	1,4-bis(p-tolilamino)antrakinon (Solvent Green 3; CI 61565) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	128-80-3	204-909-5
1329.	6-hloro-2-(6-kloro-4-metil-3-oksobenzo[b]tien-2(3H)-ilidene)-4-metilbenzo[b]tiofene-3(2H)-on (VAT Red 1; CI 73360) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	2379-74-0	219-163-6
1330.	5,12-dihidrokin[2,3-b]akridin-7,14-dione (Pigment Violet 19; CI 73900) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	1047-16-1	213-879-2
1331.	(29H,31H-ftalocijaninato(2-)- N ₂₉ ,N ₃₀ ,N ₃₁ ,N ₃₂)bakar (Pigment Blue 15; CI 74160) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	147-14-8	205-685-1
1332.	Dinatrijev [29H,31H – ftalocijanindisulfonato(4-)- N ₂₉ ,N ₃₀ ,N ₃₁ ,N ₃₂]kuprat(2-) (Direct Blue 86; CI 74180)	1330-38-7	215-537-8

	kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose		
1333.	Polikloro bakar ftalocianin (Pigment Green 7; CI 74260) kada se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose	1328-53-6	215-524-7
1334.	Dietilen glikol (DEG); 2,2'-oksidietanol za nivo tragova, vidjeti Prilog III.	111-46-6	203-872-2
1335.	Fitonadion [INCI]/fitomenadion [INN]	84-80-0/81818-54-4	201-564-2/279-833-9
1336.	2-aminofenol (o-aminofenol; CI 76520) i njegove soli	95-55-6/67845-79-8/51-19-4	202-431-1/267-335-4
1337.	N-(2-nitro-4-aminofenil)-alilamin (HC Red No. 16) i njegove soli	160219-76-1	
1338.	Izopropil 4-hidroksibenzoat (INCI: Isopropylparaben) (natrijeva sol) ili soli izopropilparabena	4191-73-5	224-069-3
1339.	Izobutil 4-hidroksibenzoat (INCI: Isobutylparaben)	4247-02-3	224-208-8
	(natrijeva sol) ili soli izobutilparabena	84930-15-4	284-595-4
1340.	Fenil 4-hidroksibenzoat (INCI: Phenylparaben)	17696-62-7	241-698-9
1341.	Benzil 4-hidroksibenzoat (INCI: Benzylparaben)	94-18-8	
1342.	Pentil 4-hidroksibenzoat (INCI: Pentylparaben)	6521-29-5	229-408-9

1343.	3- benziliden kamfor	15087-24-8	239-139-9
1344.	3- i 4-(4-hidroksi-4-metilpentil) cikloheks-3-en-1-karbaldehid (HICC)	51414-25-6/ 31906-04-4/	257-187-9/ 250-863-4/
1345.	2,6-dihidroksi-4-metil-benzaldehid (atranol)	526-37-4	—
1346.	3-hloro-2,6-dihidroksi-4-metil-benzaldehid (hloroatranol)	57074-21-2	—
1347.	ekstrakt cvijeta <i>Tagetes erecta</i>	90131-43-4	290-353-9
	ulje cvijeta <i>Tagetes erecta</i>	90131-43-4	290-353-9/-
1348.	2-hlorobenzen-1,4-diamin (2-Chloro-p-Phenylenediamine) te njegove sulfatne i dihidrokloridne soli kada se koriste kao supstanca u proizvodima za bojenje kose, uključujući proizvode za bojenje obrva i proizvode za bojenje trepavica	615-66-7 61702-44-1 (sulfat) 615-46-3 (dihidroklorid)	210-441-2 262-915-3 210-427-6
1350.	Cis-1-(3-kloroalil)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantan hlorid (cis-CTAC)	51229-78-8	426-020-3
1351.	Cis-1-(3-kloralil)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantan hlorid (cis-CTAC), quaternium-15	51229-78-8	426-020-3

1352.	2-hloracetamid	79-07-2	201-174-2
1353.	Oktametilkiklotetrasiloksan	556-67-2	209-136-7
1354.	Diklorometan; metilen-hlorid	75-09-2	200-838-9
1355.	2,2'-((3,3',5,5'-tetrametil-(1,1'-bifenil)-4,4'-diil)-bis(oksimetilen))-bis-oksiran	85954-11-6	413-900-7
1356.	Acetaldehid; etanal	75-07-0	200-836-8
1357.	1-ciklopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oksokinolin-3-karboksilna kisjelina	93107-30-3	413-760-7
1358.	<i>N</i> -metil-2-pirolidon; 1-metil-2-pirolidon	872-50-4	212-828-1
1359.	Diborov trioksid; borov oksid	1303-86-2	215-125-8
1360.	Borna kisjelina [1] Borna kisjelina [2]	10043-35-3 [1] 11113-50-1 [2]	233-139-2 [1] 234-343-4 [2]
1361.	Borati, tetraborati, oktaborati te soli i esteri borne kisjeline, uključujući:		
	dinatrijev oktaborat bezvodni [1]	12008-41-2 [1]	234-541-0 [1]

	dinatrijev oktaborat tetrahidrat [2]	12280-03-4 [2]	234-541-0 [2]
	2-aminoetanol, monoester s borovom kisljinom [3]	10377-81-8 [3]	233-829-3 [3]
	2-hidroksipropilamonijev dihidrogenortoborat [4]	68003-13-4 [4]	268-109-8 [4]
	kalijum borat, kalijumova so borne kisjeline [5]	12712-38-8 [5]	603-184-6 [5]
	trioktildodecil borat [6]	— [6]	— [6]
	cinkov borat [7]	1332-07-6 [7]	215-566-6 [7]
	natrijev borat, dinatrijev tetraborat bezvodni; borna kisljina, natrijeva so [8]	1330-43-4 [8]	215-540-4 [8]
	tetraborov dinatrijev heptaoksid, hidrat [9]	12267-73-1 [9]	235-541-3 [9]
	ortoborna kisljina, natrijeva so [10]	13840-56-7 [10]	237-560-2 [10]
	dinatrijev tetraborat dekahidrat; boraks dekahidrat [11]	1303-96-4 [11]	215-540-4 [11]
	dinatrijev tetraborat pentahidrat; boraks pentahidrat [12]	12179-04-3 [12]	215-540-4 [12]
1362.	Natrijev perborat [1]	15120-21-5 [1]	239-172-9 [1]

	Natrijev peroksometaborat; natrijev peroksoborat [2]	7632-04-4 [2] 10332-33-9 [2] 10486-00-7[2]	231-556-4 [2]
1363.	Perborna kisjelina (H ₃ BO ₂ (O ₂)), mononatrijeva so trihidrat [1]	13517-20-9 [1]	239-172-9 [1]
	Perborna kisjelina, natrijeva so, tetrahidrat [2]	37244-98-7 [2]	234-390-0 [2]
	Perborna kisjelina (HBO(O ₂)), natrijeva so, tetrahidrat natrijev peroksoborat heksahidrat [3]	10486-00-7 [3]	231-556-4 [3]
1364.	Perborna kisjelina, natrijeva so [1]	11138-47-9 [1]	234-390-0 [1]
	Perborna kisjelina, natrijeva so, monohidrat [2]	12040-72-1 [2]	234-390-0 [2]
	Perborna kisjelina (HBO(O ₂)), natrijeva so, monohidrat [3]	10332-33-9 [3]	231-556-4 [3]
1365.	Dibutilkositrov hidrogenborat	75113-37-0	401-040-5
1366.	Niklov bis(tetrafluoroborat)	14708-14-6	238-753-4
1367.	Mankozeb (ISO); manganov etilenbis(ditiokarbamat) (polimerni) kompleks s cinkovom soli	8018-01-7	616-995-5
1368.	Maneb (ISO); manganov etilenbis(ditiokarbamat) (polimerni)	12427-38-2	235-654-8

1369.	Benfurakarb (ISO); etil- <i>N</i> -[2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-iloksikarbonil(metil)aminotio]- <i>N</i> -izopropil-β-alaninat	82560-54-1	617-356-3
1370.	<i>O</i> -izobutil- <i>N</i> -etoksikarboniltiokarbamat	103122-66-3	434-350-4
1371.	Hlorprofam (ISO); izopropil-3-Hlorkarbanilat	101-21-3	202-925-7
1372.	<i>O</i> -heksil- <i>N</i> -etoksikarboniltiokarbamat	109202-58-6	432-750-3
1373.	Hidroksilamonijev nitrat	13465-08-2	236-691-2
1374.	(4-etoksifenil)(3-(4-fluor-3-fenoksifenil)propil)dimetilsilan	105024-66-6	405-020-7
1375.	Foksim (ISO); α-(dietoksifosfinotioilimino)fenilacetonitril	14816-18-3	238-887-3
1376.	Glufosinat amonijak (ISO); amonijev 2-amino-4-(hidroksimetilfosfinil)butirat	77182-82-2	278-636-5
1377.	Reakcijska masa sljedećih supstanci: dimetil-(2-(hidroksimetilkarbamoil)etil)fosfonata; dietil-(2-(hidroksimetilkarbamoil)etil)fosfonata; metil-etil-(2-(hidroksimetilkarbamoil)etil)fosfonata	—	435-960-3
1378.	(4-fenilbutil)fosfinskakisjelina	86552-32-1	420-450-5
1379.	Reakcijska masa sljedećih supstanci: 4,7-bis(merkaptometil)-3,6,9-tritia-1,11-undekanditiola;	170016-25-8	427-050-1

	4,8-bis(merkaptometil)-3,6,9-tritia-1,11-undekanditiola; 5,7-bis(merkaptometil)-3,6,9-tritia-1,11-undekanditiola		
1380.	Kalijum titanov oksid ($K_2Ti_6O_{13}$)	12056-51-8	432-240-0
1381.	Kobaltov di(acetat)	71-48-7	200-755-8
1382.	Kobaltov dinitrat	10141-05-6	233-402-1
1383.	Kobaltov karbonat	513-79-1	208-169-4
1384.	Niklov diklorid	7718-54-9	231-743-0
1385.	Niklov dinitrat [1]	13138-45-9 [1]	236-068-5 [1]
	Dušična kisjelina, niklova so [2]	14216-75-2 [2]	238-076-4 [2]
1386.	Niklova matrica	69012-50-6	273-749-6
1387.	Muljevi iz elektrolitičkog pročišćavanja bakra, odbakreni, niklov sulfat	92129-57-2	295-859-3
1388.	Muljevi iz elektrolitičkog pročišćavanja bakra, odbakreni	94551-87-8	305-433-1
1389.	Niklov diperklorat; perklorna kiselina, niklova(II) so	13637-71-3	237-124-1

1390.	Niklov dikalijum bis(sulfat) [1]	13842-46-1 [1]	237-563-9 [1]
	Diamonijev niklov bis(sulfat) [2]	15699-18-0 [2]	239-793-2 [2]
1391.	Niklov bis(sulfamidat); niklov sulfamat	13770-89-3	237-396-1
1392.	Niklov diformijat [1]	3349-06-2 [1]	222-101-0 [1]
	Mravlja kisjelina, niklova so [2]	15843-02-4 [2]	239-946-6 [2]
	Mravlja kisjelina, bakrova niklova so [3]	68134-59-8 [3]	268-755-0 [3]
1393.	Niklov (di)acetat [1]	373-02-4 [1]	206-761-7 [1]
	Niklov acetat [2]	14998-37-9 [2]	239-086-1 [2]
1394.	Niklov dibenzoat	553-71-9	209-046-8
1395.	Niklov bis(4-cikloheksibutirat)	3906-55-6	223-463-2
1396.	Niklov(II) stearat; niklov(II) oktadekanoat	2223-95-2	218-744-1
1397.	Niklov dilaktat	16039-61-5	—
1398.	Niklov(II) oktanoat	4995-91-9	225-656-7

1399.	Niklov difluorid [1]	10028-18-9 [1]	233-071-3 [1]
	Niklov dibromid [2]	13462-88-9 [2]	236-665-0 [2]
	Niklov dijodid [3]	13462-90-3 [3]	236-666-6 [3]
	Niklov kalijum fluorid [4]	11132-10-8 [4]	— [4]
1400.	Niklov heksafluorosilikat	26043-11-8	247-430-7
1401.	Niklov selenat	15060-62-5	239-125-2
1402.	Niklov hidrogenfosfat [1]	14332-34-4 [1]	238-278-2 [1]
	Niklov bis(dihidrogenfosfat) [2]	18718-11-1 [2]	242-522-3 [2]
	Triniklov bis(ortofosfat) [3]	10381-36-9 [3]	233-844-5 [3]
	Diniklov difosfat [4]	14448-18-1 [4]	238-426-6 [4]
	Niklov bis(fosfinat) [5]	14507-36-9 [5]	238-511-8 [5]
	Niklov fosfinat [6]	36026-88-7 [6]	252-840-4 [6]
	Fosforna kisjelina, kalcijeva niklova so [7]	17169-61-8 [7]	— [7]

	Difosforna kisljina, niklova(II) sol [8]	19372-20-4 [8]	— [8]
1403.	Diamonijev niklov heksacijanoferat	74195-78-1	—
1404.	Niklov dicianid	557-19-7	209-160-8
1405.	Niklov kromat	14721-18-7	238-766-5
1406.	Niklov(II) silikat [1]	21784-78-1 [1]	244-578-4 [1]
	Diniklov ortosilikat [2]	13775-54-7 [2]	237-411-1 [2]
	Niklov silikat (3:4) [3]	31748-25-1 [3]	250-788-7 [3]
	Silicijska kisljina, niklova so [4]	37321-15-6 [4]	253-461-7 [4]
	Trivodikov hidroksibis[ortosilikato(4-)]triniklat(3-) [5]	12519-85-6 [5]	235-688-3 [5]
1407.	Diniklov heksacijanoferat	14874-78-3	238-946-3
1408.	Triniklov bis(arsenat); niklov(II) arsenat	13477-70-8	236-771-7
1409.	Niklov oksalat [1]	547-67-1 [1]	208-933-7 [1]
	Oksalna kisljina, niklova so [2]	20543-06-0 [2]	243-867-2 [2]

1410.	Niklov telurid	12142-88-0	235-260-6
1411.	Triniklov tetrasulfid	12137-12-1	—
1412.	Triniklov bis(arsenit)	74646-29-0	—
1413.	Kobaltov niklov sivi periklas; C.I. Pigment Black 25; C.I. 77332 [1]	68186-89-0 [1]	269-051-6 [1]
	Kobaltov niklov dioksid [2]	58591-45-0 [2]	261-346-8 [2]
	Kobaltov niklov oksid [3]	12737-30-3 [3]	620-395-9 [3]
1414.	Niklov kositrov trioksid; niklov stanat	12035-38-0	234-824-9
1415.	Niklov triuranijev dekaoksid	15780-33-3	239-876-6
1416.	Niklov ditiocijanat	13689-92-4	237-205-1
1417.	Niklov dikromat	15586-38-6	239-646-5
1418.	Niklov(II) selenit	10101-96-9	233-263-7
1419.	Niklov selenid	1314-05-2	215-216-2
1420.	Silicijska kisjelina, olovna niklova sol	68130-19-8	—

1421.	Niklov diarsenid [1]	12068-61-0 [1]	235-103-1 [1]
	Niklov arsenid [2]	27016-75-7 [2]	248-169-1 [2]
1422.	Niklov barijev titanijev jaglac-žuti priderit; C.I. Pigment Yellow 157; C.I. 77900	68610-24-2	271-853-6
1423.	Niklov diklorat [1]	67952-43-6 [1]	267-897-0 [1]
	Niklov dibromat [2]	14550-87-9 [2]	238-596-1 [2]
	Etil-hidrogensulfat, niklova(II) sol [3]	71720-48-4 [3]	275-897-7 [3]
1424.	Niklov(II) trifluoroacetat [1]	16083-14-0 [1]	240-235-8 [1]
	Niklov(II) propionat [2]	3349-08-4 [2]	222-102-6 [2]
	Niklov bis(benzensulfonat) [3]	39819-65-3 [3]	254-642-3 [3]
	Niklov(II) hidrogencitrat [4]	18721-51-2 [4]	242-533-3 [4]
	Limunska kisjelina, amonijeva niklova so [5]	18283-82-4 [5]	242-161-1 [5]
	Limunska kisjelina, niklova so [6]	22605-92-1 [6]	245-119-0 [6]

Niklov bis(2-etilheksanoat) [7]	4454-16-4 [7]	224-699-9 [7]
2-etilheksanska kisjelina, niklova so [8]	7580-31-6 [8]	231-480-1 [8]
Dimetilheksanska kisjelina, niklova so [9]	93983-68-7 [9]	301-323-2 [9]
Niklov(II) izooktanoat [10]	29317-63-3 [10]	249-555-2 [10]
Niklov izooktanoat [11]	27637-46-3 [11]	248-585-3 [11]
Niklov bis(izononanoat) [12]	84852-37-9 [12]	284-349-6 [12]
Niklov(II) neononanoat [13]	93920-10-6 [13]	300-094-6 [13]
Niklov(II) izodekanoat [14]	85508-43-6 [14]	287-468-1 [14]
Niklov(II) neodekanoat [15]	85508-44-7 [15]	287-469-7 [15]
Neodekanska kisjelina, niklova so [16]	51818-56-5 [16]	257-447-1 [16]
Niklov(II) neoundekanoat [17]	93920-09-3 [17]	300-093-0 [17]
Bis(D-glukonato- O^1, O^2)nikal [18]	71957-07-8 [18]	276-205-6 [18]

Niklov 3,5-bis(<i>tert</i> -butil)-4-hidroksibenzoat (1:2) [19]	52625-25-9 [19]	258-051-1 [19]
Niklov(II) palmitat [20]	13654-40-5 [20]	237-138-8 [20]
(2-etilheksanoato- <i>O</i>)(izononanoato- <i>O</i>)nikal [21]	85508-45-8 [21]	287-470-2 [21]
(izononanoato- <i>O</i>)(izooktanoato- <i>O</i>)nikal [22]	85508-46-9 [22]	287-471-8 [22]
(izooktanoato- <i>O</i>)(neodekanoato- <i>O</i>)nikal [23]	84852-35-7 [23]	284-347-5 [23]
(2-etilheksanoato- <i>O</i>)(izodekanoato- <i>O</i>)nikal [24]	84852-39-1 [24]	284-351-7 [24]
(2-etilheksanoato- <i>O</i>)(neodekanoato- <i>O</i>)nikal [25]	85135-77-9 [25]	285-698-7 [25]
(izodekanoato- <i>O</i>)(izooktanoato- <i>O</i>)nikal [26]	85166-19-4 [26]	285-909-2 [26]
(izodekanoato- <i>O</i>)(izononanoato- <i>O</i>)nikal [27]	84852-36-8 [27]	284-348-0 [27]
(izononanoato- <i>O</i>)(neodekanoato- <i>O</i>)nikal [28]	85551-28-6 [28]	287-592-6 [28]
Masne kisjeline, C ₆₋₁₉ -razgranate, niklove soli [29]	91697-41-5 [29]	294-302-1 [29]
Masne kisjeline, C ₈₋₁₈ i C ₁₈ -nezasićene, niklove soli [30]	84776-45-4 [30]	283-972-0 [30]

	2,7-naftalendisulfonska kisjelina, niklova(II) sol [31]	72319-19-8 [31]	[31]
1425.	Niklov(II) sulfit [1]	7757-95-1 [1]	231-827-7 [1]
	Niklov telurov trioksid [2]	15851-52-2 [2]	239-967-0 [2]
	Niklov telurov tetraoksid [3]	15852-21-8 [3]	239-974-9 [3]
	Molibdenov niklov hidroksid oksid fosfat [4]	68130-36-9 [4]	268-585-7 [4]
1426.	Niklov borid (NiB) [1]	12007-00-0 [1]	234-493-0 [1]
	Diniklov borid [2]	12007-01-1 [2]	234-494-6 [2]
	Triniklov borid [3]	12007-02-2 [3]	234-495-1 [3]
	Niklov borid [4]	12619-90-8 [4]	235-723-2 [4]
	Diniklov silicid [5]	12059-14-2 [5]	235-033-1 [5]
	Niklov disilicid [6]	12201-89-7 [6]	235-379-3 [6]
	Diniklov fosfid [7]	12035-64-2 [7]	234-828-0 [7]

	Niklov borov fosfid [8]	65229-23-4 [8]	— [8]
1427.	Dialuminijev niklov tetraoksid [1]	12004-35-2 [1]	234-454-8 [1]
	Niklov titanov trioksid [2]	12035-39-1 [2]	234-825-4 [2]
	Niklov titanov oksid [3]	12653-76-8 [3]	235-752-0 [3]
	Niklov divanadijev heksaoksid [4]	52502-12-2 [4]	257-970-5 [4]
	Kobaltov dimolibdenov niklov oktaoksid [5]	68016-03-5 [5]	268-169-5 [5]
	Niklov cirkonijev trioksid [6]	70692-93-2 [6]	274-755-1 [6]
	Molibdenov niklov tetraoksid [7]	14177-55-0 [7]	238-034-5 [7]
	Niklov volframov tetraoksid [8]	14177-51-6 [8]	238-032-4 [8]
	Olivin, nikal zeleni [9]	68515-84-4 [9]	271-112-7 [9]
	Litijev niklov dioksid [10]	12031-65-1 [10]	620-400-4 [10]
	Molibdenov niklov oksid [11]	12673-58-4 [11]	— [11]
1428.	Kobaltov litijev niklov oksid	—	442-750-5

1429.	Molibdenov trioksid	1313-27-5	215-204-7
1430.	Dibutil-kositrov diklorid; (DBTC)	683-18-1	211-670-0
1431.	4,4'-bis(<i>N</i> -karbamoil-4- etilbenzensulfonamid)difenilmetan	151882-81-4	418-770-5
1432.	Furfuril alcohol	98-00-0	202-626-1
1433.	1,2-epoksi-4-epoksietilcikloheksan; vinilcikloheksen diepoksid	4-106-87-6	203-437-7
1434.	6-glicidiloksinaft-1-iloksimetiloksiran	27610-48-6	429-960-2
1435.	2-(2-aminoetilamino)etanol; (AEEA)	111-41-1	203-867-5
1436.	1,2-dietoksietan	629-14-1	211-076-1
1437.	2,3-epoksipropiltrimetilamonijev glicidiltrimetilamonijev hlorid	hlorid; 3033-77-0	221-221-0
1438.	1-(2-amino-5-klorfenil)-2,2,2-trifluor-1,1-etandiol, hidrohlorid	214353-17-0	433-580-2
1439.	(<i>E</i>)-3-[1-[4-[2-(dimetilamino)etoksi]fenil]-2- fenilbut-1-enil]fenol	82413-20-5	428-010-4
1440.	4,4'-(1,3-fenilen-bis(1-metiletiliden))bis-fenol	13595-25-0	428-970-4

1441.	2-hlor-6-fluorfenol	2040-90-6	433-890-8
1442.	2-metil-5- <i>tert</i> -butiltiofenol	—	444-970-7
1443.	2-butiril-3-hidroksi-5-tiocikloheksan-3-il-cikloheks-2-en-1-on	94723-86-1	425-150-8
1444.	Profoksidim (ISO); 2- $\{(EZ)$ -1- $[(2RS)$ -2-(4-klorfenoksi)propoksiimino]butil}-3-hidroksi-5-(tian-3-il)cikloheks-2-en-1-on	139001-49-3	604-105-8
1445.	Tepraloksidim (ISO); (RS) - (EZ) -2- $\{1-[(2E)$ -3-kloraliloksiimino]propil}-3-hidroksi-5-perhidropiran-4-ilcikloheks-2-en-1-on	149979-41-9	604-715-4
1446.	Ciklični 3-(1,2-etandiilacetal)-estra-5(10),9(11)-dien-3,17-dion	5571-36-8	427-230-8
1447.	Androsta-1,4,9(11)-trien-3,17-dion	15375-21-0	433-560-3
1448.	Reakcijska masa sljedećih supstanci: Ca salicilata (razgranati C ₁₀₋₁₄ i C ₁₈₋₃₀ alkilirani); Ca fenata (razgranati C ₁₀₋₁₄ i C ₁₈₋₃₀ alkilirani); Ca sulfuriranih fenata (razgranati C ₁₀₋₁₄ i C ₁₈₋₃₀ alkilirani)	—	415-930-6
1449.	1,2-benzendikarboksilna kisjelina; di-C ₆₋₈ -razgranati alkilni esteri, s visokim udjelom C ₇	71888-89-6	276-158-1
1450.	Reakcijska masa sljedećih supstanci: diestera 4,4'-metilenbis[2-(2-hidroksi-5-metilbenzil)-3,6-dimetilfenola] i 6-diazo-5,6-dihidro-5-oksonaftalen-1-sulfonske kiseline (1:2); triestera 4,4'-metilenbis[2-(2-hidroksi-5-metilbenzil)-3,6-	—	427-140-9

	dimetilfenola] i 6-diazo-5,6-dihidro-5-oksonaftalen-1-sulfonske kiseline (1:3)		
1451.	Diamonijev 1-hidroksi-2-(4-(4-karboksifenilazo)-2,5-dimetoksifenilazo)-7-amino-3-naftalensulfonat	150202-11-2	422-670-7
1452.	3-oksoandrost-4-en-17- β -karboksilna kiselina	302-97-6	414-990-0
1453.	(Z)-2-metoksiimino-2-[2-(tritolamino)tiazol-4-il] sirćetnakiselina	64485-90-1	431-520-1
1454.	Trinatrijev nitrilotriacetat	5064-31-3	225-768-6
1455.	2-etilheksil-2-etilheksanoat	7425-14-1	231-057-1
1456.	Diizobutil ftalat	84-69-5	201-553-2
1457.	Perfluorooktan sulfonska kiselina; heptadekafluoroktan-1-sulfonska kiselina [1]	1763-23-1 [1]	217-179-8 [1]
	Kalijum perfluorooktansulfonat; kalijum heptadekafluoroktan-1-sulfonat [2]	2795-39-3 [2]	220-527-1 [2]
	Dietanolamin perfluoroktan sulfonat [3]	70225-14-8 [3]	274-460-8 [3]
	Amonijev perfluorooktan sulfonat; amonijev heptadekafluoroktansulfonat [4]	29081-56-9 [4]	249-415-0 [4]
	Litijev perfluorooktan sulfonat; litijev heptadekafluoroktansulfonat [5]	29457-72-5 [5]	249-644-6 [5]

1458.	Etil 1-(2,4-diklorfenil)5-(triklormetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-karboksilat	103112-35-2	401-290-5
1459.	1-brom-2-metilpropil propionat	158894-67-8	422-900-6
1460.	Hlor-1-etilcikloheksil-karbonat	99464-83-2	444-950-8
1461.	6,6'-bis(diazo-5,5',6,6'-tetrahidro-5,5'-diokso)[metilen-bis(5-(6-diazo-5,6-dihidro-5-okso-1-naftilsulfoniloksi)-6-metil-2-fenilen]di(naftalen-1-sulfonat)	—	441-550-5
1462.	Trifluralin (ISO); α,α,α -trifluor-2,6-dinitro- <i>N,N</i> -dipropil- <i>p</i> -toluidin; 2,6-dinitro- <i>N,N</i> -dipropil-4-trifluormetilanilin; <i>N,N</i> -dipropil-2,6-dinitro-4-trifluormetilanilin	1582-09-8	216-428-8
1463.	4-metil-2-nitrotoluen	1671-49-4	430-550-0
1464.	Triamonijev 4-[4-[7-(4-karboksilatoanilino)-1-hidroksi-3-sulfonato-2-naftilazo]-2,5-dimetoksifenilazo]benzoate	221354-37-6	432-270-4
1465.	Reakcijska masa sljedećih supstanci: triamonijev 6-amino-3-((2,5-dietoksi-4-(3-fosfonofenil)azo)fenil)azo-4-hidroksi-2-naftalensulfonat; diamonijev 3-((4-((7-amino-1-hidroksi-3-sulfo – naftalen – 2-il)azo)-2,5-dietoksifenil)azo)benzoate	163879-69-4	438-310-7
1466.	<i>N,N'</i> -diacetilbenzidin	613-35-4	210-338-2

1467.	Cikloheksilamin	108-91-8	203-629-0
1468.	Piperazin	110-85-0	203-808-3
1469.	Hidroksilamin	7803-49-8	232-259-2
1470.	Hidroksilamonijev hlorid; hidroksilamin hidroklorid [1]	5470-11-1 [1]	226-798-2 [1]
	Bis(hidroksilamonijev) sulfat; hidroksilamin sulfat (2:1) [2]	10039-54-0 [2]	233-118-8 [2]
1471.	Diaminotoluen, metil-fenilendiamin, tehnički produkt – reakcijska smjesa [4-metil-m-fenilendiamina i 2-metil-m-fenilendiamina]	—	—
1472.	Mepanipirim; 4-metil- <i>N</i> -fenil-6-(1-propinil)-2-pirimidinamin	110235-47-7	600-951-7
1473.	Hidroksilamonijev hidrogensulfat; hidroksilamin sulfat (1:1) [1]	10046-00-1 [1]	233-154-4 [1]
	Hidroksilamin fosfat [2]	20845-01-6 [2]	244-077-0 [2]
	Hidroksilamin dihidrogenfosfat [3]	19098-16-9 [3]	242-818-2 [3]
	Hidroksilamin 4-metilbenzensulfonat [4]	53933-48-5 [4]	258-872-5 [4]
1474.	(3-hlor-2-hidroksipropil)trimetilamonijev klorid	3327-22-8	222-048-3

1475.	Bifenil-3,3',4,4'-tetraailtetraamin; diaminobenzidin	91-95-2	202-110-6
1476.	Piperazin hidrohlorid [1]	6094-40-2 [1]	228-042-7 [1]
	Piperazin dihidrohlorid [2]	142-64-3 [2]	205-551-2 [2]
	Piperazin fosfat [3]	1951-97-9 [3]	217-775-8 [3]
1477.	3-(piperazin-1-il)-benzo[d]izotiazol hidrohlorid	87691-88-1	421-310-6
1478.	2-etilfenilhidrazin hidrohlorid	19398-06-2	421-460-2
1479.	(2-kloretil)(3-hidroksipropil)amonijev hlorid	40722-80-3	429-740-6
1480.	4-[(3-klorfenil)(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil]-1,2-benzendiamin dihidrohlorid	159939-85-2	425-030-5
1481.	Hlor- <i>N,N</i> -dimetilformiminijev hlorid	3724-43-4	425-970-6
1482.	7-metoksi-6-(3-morfolin-4-il-propoksi)-3 <i>H</i> -kinazolin-4-on	199327-61-2	429-400-7
1483.	Reakcijski produkti diizopropanolamina s formaldehidom (1:4)	220444-73-5	432-440-8
1484.	3-hlor-4-(3-fluorbenziloksi)anilin	202197-26-0	445-590-4

1485.	Etidijev bromid; 3,8-diamino-1-etil-6-fenilfenantridinijev bromide	1239-45-8	214-984-6
1486.	(<i>R,S</i>)-2-amino-3,3-dimetilbutan amid	144177-62-8	447-860-7
1487.	3-amino-9-etilkarbazol; 9-etilkarbazol-3-ilamin	132-32-1	205-057-7
1488.	(6 <i>R-trans</i>)-1-((7-amonij-2-karboksilato-8-okso-5-tia-1-azabiciklo-[4.2.0]okt-2-en-3-il)metil)piridin jodid	100988-63-4	423-260-0
1489.	Forklorfenuron (ISO); 1-(2-klor-4-piridil)-3-fenilurea	68157-60-8	614-346-0
1490.	Tetrahidro-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirimidin-2-on; dimetil-propilenurea	7226-23-5	230-625-6
1491.	Kinolin	91-22-5	202-051-6
1492.	Ketokonazol; 1-[4-[4-[[<i>(2SR,4RS)</i> -2-(2,4-diklorfenil)-2-(imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioksolan-4-il]metoksi]fenil]piperazin-1-il]etanon	65277-42-1	265-667-4
1493.	Metkonazol (ISO); (<i>1RS,5RS;1RS,5SR</i>)-5-(4-klorbenzil)-2,2-dimetil-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciklopentanol	125116-23-6	603-031-3
1494.	Kalijum 1-metil-3-morfolinokarbonil-4-[3-(1-metil-3-morfolinokarbonil-5-okso-2-pirazolin-4-iliden)-1-propenil]pirazol-5-olat	183196-57-8	418-260-2
1495.	<i>N, N',N''</i> -tris(2-metil-2,3-epoksipropil) – perhidro-2,4,6-okso-1,3,5-triazin	26157-73-3	435-010-8

1496.	Trimetilopropan tri(3-aziridinilpropanoat); (TAZ)	52234-82-9	257-765-0
1497.	4,4'-metilendifenil-diizocijanat; difenilmetan-4,4'-diizocijanat [1]	101-68-8 [1]	202-966-0 [1]
	2,2'-metilendifenil-diizocijanat; difenilmetan-2,2'-diizocijanat [2]	2536-05-2 [2]	219-799-4 [2]
	<i>o</i> -(<i>p</i> -izocijanatobenzil)fenil-izocijanat; difenilmetan-2,4'-diizocijanat [3]	5873-54-1 [3]	227-534-9 [3]
	Metilendifenil-diizocijanat [4]	26447-40-5 [4]	247-714-0 [4]
1498.	Cinidon etil (ISO); etil-(<i>Z</i>)-2-klor-3-[2-klor-5-(cikloheks-1-en-1,2-dikarboksimido)fenil]akrilat	142891-20-1	604-318-6
1499.	<i>N</i> -[6,9-dihidro-9-[[2-hidroksi-1-(hidroksimetil)etoksi]metil]-6-okso-1 <i>H</i> -purin-2-il]acetamid	84245-12-5	424-550-1
1500.	Dimoksistrobin (ISO); (<i>E</i>)-2-(metoksiimino)- <i>N</i> -metil-2-[α -(2,5-ksililoksi)- <i>o</i> -tolil]acetamid	149961-52-4	604-712-8
1501.	<i>N</i> , <i>N</i> -(dimetilamino)tioacetamid hidrohlorid	27366-72-9	435-470-1
1502.	Reakcijska masa sljedećih supstanci: 2,2'-[(3,3'-diklor[1,1'-bifenil]-4,4'-diil)bis(azo)]bis[<i>N</i> -(2,4-dimetilfenil)]-3-okso-butanamida; 2-[[3,3'-diklor-4'-[[1[[[(2,4-dimetilfenil)amino]karbonil]-2-oksopropil]azo][1,1'-bifenil]-4-il]azo]- <i>N</i> -(2-metilfenil)-3-okso-butanamida; 2-[[3,3'-diklor-4'-[[1[[[(2,4-dimetilfenil)amino]karbonil]-2-		434-330-5

	oksopropil]azo][1,1'-bifenil]-4-il]azo]- <i>N</i> -(2-karboksilfenil)-3-okso-butanamida		
1503.	Nafta, ugljen, katran i prirodni gas te njihovi derivati nastali destilacijom i/ili drugim metodama obrade ako sadrže $\geq 0,1$ % masenog udjela benzena	85536-20-5 85536-19-2 90641-12-6 90989-38-1 91995-20-9 92062-36-7 91995-61-8 101316-63-6 93821-38-6 90641-02-4 101316-62-5 90641-03-5 65996-79-4 101794-90-5 90640-87-2 84650-03-3 65996-82-9 90641-01-3 65996-87-4 90640-99-6 68391-11-7 92062-33-4 91082-52-9 68937-63-3 92062-28-7	287-502-5 287-500-4 292-636-2 292-694-9 295-281-1 295-551-9 295-323-9 309-868-8 298-725-2 292-625-2 309-867-2 292-626-8 266-013-0

		92062-27-6	309-971-
		91082-53-0	8
		91995-31-2	292-609-
		91995-35-6	5
		91995-66-3	283-483-
		122070-79-5	2
		122070-80-8	266-016-
		65996-78-3	7
		94114-52-0	292-624-
		94114-53-1	7
		94114-54-2	266-021-
		94114-56-4	4
		94114-57-5	292-622-
		90641-11-5	6
		8006-61-9	269-929-
		8030-30-6	9
		8032-32-4	295-548-
		64741-41-9	2
		64741-42-0	293-766-
		64741-46-4	2
		64742-89-8	273-077-
		68410-05-9	3
		68514-15-8	295-543-
		68606-11-1	5
		68783-12-0	295-541-
		68921-08-4	4
		101631-20-3	293-767-
			8
			295-292-
			1

		64741-64-6	295-295-
		64741-65-7	8
		64741-66-8	295-329-
		64741-70-4	1
		64741-84-0	310-170-
		64741-92-0	0
		68410-71-9	310-171-
		68425-35-4	6
		68527-27-5	266-012-
		91995-53-8	5
		92045-49-3	302-688-
		92045-55-1	0
		92045-58-4	302-689-
		92045-64-2	6
		101316-67-0	302-690-
		64741-54-4	1
		64741-55-5	302-692-
		68476-46-0	2
		68783-09-5	302-693-
		91995-50-5	8
		92045-50-6	292-635-
		92045-59-5	7
		92128-94-4	232-349-
		101794-97-2	1
		101896-28-0	232-443-
		64741-63-5	2
		64741-68-0	232-453-
			7
			265-041-
			0

		68475-79-6	265-042-6
		68476-47-1	6
		68478-15-9	265-046-8
		68513-03-1	8
		68513-63-3	265-192-2
		68514-79-4	270-077-5
		68919-37-9	5
		68955-35-1	271-025-4
		85116-58-1	4
		91995-18-5	271-727-0
		93571-75-6	0
		93572-29-3	272-186-3
		93572-35-1	3
		93572-36-2	272-931-2
		64741-74-8	2
		64741-83-9	309-945-6
		67891-79-6	6
		67891-80-9	265-066-7
		68425-29-6	7
		68475-70-7	265-067-2
		68603-00-9	2
		68603-01-0	265-068-8
		68603-03-2	8
		68955-29-3	265-073-5
		92045-65-3	5
		64742-48-9	265-086-6
		64742-49-0	6
			265-095-5

		64742-73-0	270-088-5
		68410-96-8	
		68410-97-9	270-349-3
		68410-98-0	
		68512-78-7	271-267-0
		85116-60-5	
		85116-61-6	295-315-5
		92045-51-7	
		92045-52-8	295-430-0
		92045-57-3	
		92045-61-9	295-436-3
		92062-15-2	
		93165-55-0	295-440-5
		93763-33-8	
		93763-34-9	295-446-8
		64741-47-5	
		64741-48-6	309-871-4
		64741-69-1	
		64741-78-2	265-055-7
		64741-87-3	
		64742-15-0	265-056-2
		64742-22-9	
		64742-23-0	270-686-6
		64742-66-1	
		64742-83-2	272-185-8
		64742-95-6	
		68131-49-7	295-311-3
			295-431-6

		68477-34-9	295-441-0
		68477-50-9	
		68477-53-2	295-794-0
		68477-55-4	
		68477-61-2	309-974-4
		68477-89-4	
		68478-12-6	309-987-5
		68478-16-0	
		68513-02-0	265-065-1
		68516-20-1	
		68527-21-9	265-070-9
		68527-22-0	
		68527-23-1	270-660-4
		68527-26-4	
		68603-08-7	270-687-1
		68606-10-0	
		68783-66-4	270-794-3
		68919-39-1	
		68921-09-5	270-993-5
		85116-59-2	
		86290-81-5	271-008-1
		90989-42-7	
		91995-38-9	271-058-4
		91995-41-4	
		91995-68-5	272-895-8
		92045-53-9	
		92045-60-8	273-271-8
			285-509-8

		92045-62-0	295-279-0
		92045-63-1	
		92201-97-3	297-401-8
		93165-19-6	
		94114-03-1	297-458-9
		95009-23-7	
		97926-43-7	297-465-7
		98219-46-6	
		98219-47-7	297-466-2
		101316-56-7	
		101316-66-9	265-075-6
		101316-76-1	
		101795-01-1	265-085-0
		102110-14-5	
		68476-50-6	267-563-4
		68476-55-1	
		90989-39-2	267-565-5
			270-344-6
			270-658-3
			271-631-9
			271-632-4
			271-634-5
			273-266-0

			295-447-3
			265-150-3
			265-151-9
			265-178-6
			270-092-7
			270-093-2
			270-094-8
			270-988-8
			285-511-9
			285-512-4
			295-432-1
			295-433-7
			295-438-4
			295-443-1
			295-529-9

			296-942-7
			297-852-0
			297-853-6
			265-047-3
			265-048-9
			265-071-4
			265-079-8
			265-089-2
			265-115-2
			265-122-0
			265-123-6
			265-170-2
			265-187-5
			265-199-0
			268-618-5

			270-725-7
			270-735-1
			270-736-7
			270-738-8
			270-741-4
			270-771-8
			270-791-7
			270-795-9
			270-991-4
			271-138-9
			271-262-3
			271-263-9
			271-264-4
			271-266-5
			271-635-0

			271-726-5 272-206-0 272-896-3 272-932-8 285-510-3 289-220-8 292-698-0 295-298-4 295-302-4 295-331-2 295-434-2 295-442-6 295-444-7 295-445-2 296-028-8

			296-903-4 302-639-3 305-750-5 308-261-5 308-713-1 308-714-7 309-862-5 309-870-9 309-879-8 309-976-5 310-012-0 270-690-8 270-695-5 292-695-4
1504.	Nafta, ugljen, katran i prirodni gas te njihovi derivati nastali destilacijom i/ili drugim metodama obrade		

	ako sadrže $\geq 0,005$ % masenog udjela benzo[a]pirena		
1505.		90640-85-0 92061-93-3 90640-84-9 61789-28-4 70321-79-8 122384-77-4 70321-80-1	292-606-9 295-506-3 292-605-3 263-047-8 274-565-9 310-189-4 274-566-4
1506.	Nafta, ugljen, katran i prirodni gas te njihovi derivati nastali destilacijom i/ili drugim metodama obrade ako sadrže $\geq 0,1$ % masenog udjela benzena ili ako sadrže $\geq 0,005$ % masenog udjela benzo[a]pirena		
1507.		85029-51-2 84650-04-4 84989-09-3 91995-49-2 121620-47-1 121620-48-2 90640-90-7 90641-04-6	285-076-5 283-484-8 284-898-1 295-310-8

		101896-27-9	310-166-9
		101794-91-6	
		91995-48-1	310-167-4
		90641-05-7	
		84989-12-8	292-612-1
		121620-46-0	
		90640-81-6	292-627-3
		90640-82-7	
		92061-92-2	309-985-4
		91995-15-2	
		91995-16-3	309-972-3
		91995-17-4	
		101316-87-4	295-309-2
		122384-78-5	
		84988-93-2	292-628-9
		90640-88-3	
		65996-83-0	284-901-6
		90640-89-4	
		90641-06-8	310-165-3
		65996-85-2	
		101316-86-3	292-603-2
		92062-22-1	
		96690-55-0	292-604-8
		84989-04-8	
		84989-05-9	295-505-8
		84989-06-0	
		84989-03-7	295-275-9
			295-276-4

		84989-07-1	295-278-5
		68477-23-6	
		68555-24-8	309-889-2
		91079-47-9	
		92062-26-5	310-191-5
		94114-29-1	
		90641-00-2	284-881-9
		68513-87-1	
		70321-67-4	292-610-0
		92062-29-8	
		100801-63-6	266-017-2
		100801-65-8	
		100801-66-9	292-611-6
		73665-18-6	
		68815-21-4	292-629-4
		65996-86-3	
		65996-84-1	266-019-3
			309-888-7
			295-536-7
			306-251-5
			284-892-9
			284-893-4
			284-895-5

			284-891-3
			284-896-0
			270-713-1
			271-418-0
			293-435-2
			295-540-9
			302-662-9
			292-623-1
			271-020-7
			274-560-1
			295-544-0
			309-745-9
			309-748-5
			309-749-0
			277-567-8

			272-361-4 266-020-9 266-018-8
1508.	Nafta, ugljen, katran i prirodni gas te njihovi derivati nastali destilacijom i/ili drugim metodama obrade ako sadrže $\geq 0,1$ % masenog udjela 1,3-butadiena		
1509.		68607-11-4 68783-06-2 68814-67-5 68814-90-4 68911-58-0 68911-59-1 68919-01-7 68919-02-8 68919-03-9 68919-04-0 68919-07-3 68919-08-4 68919-11-9 68919-12-0 68952-79-4 68952-80-7 68955-33-9 68989-88-8	271-750-6 272-182-1 272-338-9 272-343-6 272-775-5 272-776-0 272-873-8 272-874-3 272-875-9 272-876-4

		92045-15-3	272-880-6
		92045-16-4	
		92045-17-5	272-881-1
		92045-18-6	
		92045-19-7	272-884-8
		92045-20-0	
		68131-75-9	272-885-3
		68307-98-2	273-173-5
		68307-99-3	
		68308-00-9	273-174-0
		68308-01-0	
		68308-10-1	273-269-7
		68308-03-2	
		68308-04-3	273-563-5
		68308-05-4	
		68308-06-5	295-397-2
		68308-07-6	
		68308-09-8	295-398-8
		68308-11-2	
		68308-12-3	295-399-3
		68409-99-4	
		68475-57-0	295-400-7
		68475-58-1	
		68475-59-2	295-401-2
		68475-60-5	
		68476-26-6	295-402-8
		68476-29-9	268-629-5

		68476-40-4	269-617-2
		68476-42-6	
		68476-49-3	269-618-8
		68476-85-7	
		68476-86-8	269-619-3
		68477-33-8	
		68477-35-0	269-620-9
		68477-69-0	
		68477-70-3	269-630-3
		68477-71-4	
		68477-72-5	269-623-5
		68308-08-7	269-624-0
			269-625-6
			269-626-1
			269-627-7
			269-629-8
			269-631-9
			269-632-4
			270-071-2
			270-651-5

			270-652-0
			270-653-6
			270-654-1
			270-667-2
			270-670-9
			270-681-9
			270-682-4
			270-689-2
			270-704-2
			270-705-8
			270-724-1
			270-726-2
			270-750-3
			270-751-9
			270-752-4

			270-754-5 269-628-2
1510.	Tris[2-hlor-1-klormetil)etil]-fosfat	13674-87-8	237-159-2
1511.	Indijev fosfid	22398-80-7	244-959-5
1512.	Triksilil-fosfat	25155-23-1	246-677-8
1513.	Heksabromciklododekan [1]	25637-99-4 [1]	247-148-4 [1]
	1,2,5,6,9,10-heksabromciklododekan [2]	3194-55-6 [2]	221-695-9 [2]
1514.	Tetrahidrofuran	109-99-9	203-726-8
1515.	Abamektin (kombinacija avermektina B1a i avermektina B1b) (ISO) [1]	71751-41-2 [1]	615-339-5 [1]
	Avermektin B1a [2]	65195-55-3 [2]	265-610-3 [2]
1516.	4- <i>tert</i> -butilbenzojeva kiselina	98-73-7	202-696-3
1517.	Leukomalahit zeleni; <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-4,4'-benzilidendianilin	129-73-7	204-961-9

1518.	Fuberidazol (ISO); 2-(2-furil)-1 <i>H</i> -benzimidazol	3878-19-1	223-404-0
1519.	Metazaklor (ISO); 2-klor- <i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pirazol-1-ilmetil)acetamid	67129-08-2	266-583-0
1520.	Di- <i>tert</i> -butil peroksid	110-05-4	203-733-6
1521.	Triklormetilstanan	993-16-8	213-608-8
1522.	2-etilheksil-10-etil-4-[[2-[(2-etilheksil)oksi]-2-oksoetil]tio]-4-metil-7-okso-8-oksa-3,5-ditia-4-stanatetradekanoat	57583-34-3	260-828-5
1523.	2-etilheksil-10-etil-4,4-dioktil-7-okso-8-oksa-3,5-ditia-4-stanatetradekanoat	15571-58-1	239-622-4
1524.	Sulkotrion (ISO); 2-[2-hlor-4-(metilsulfonil)benzoil]cikloheksan-1,3-dion	99105-77-8	619-394-6
1525.	Bifentrin (ISO); (2-metilbifenil-3-il)metil-rel-(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-[(1 <i>Z</i>)-2-hlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-il]-2,2-dimetilciklopropankarboksilat	82657-04-3	617-373-6
1526.	Diheksil-ftalat	84-75-3	201-559-5
1527.	Amonijev pentadekafluoroktanoat	3825-26-1	223-320-4
1528.	Perfluoroktanska kiselina	335-67-1	206-397-9

1529.	<i>N</i> -etil-2-pirolidon; 1-etilpirolidin-2-on	2687-91-4	220-250-6
1530.	Prokinazid (ISO); 6-jod-2-propoksi-3-propilkinazolin-4(3 <i>H</i>)-on	189278-12-4	606-168-7
1531.	Galijev arsenid	1303-00-0	215-114-8
1532.	Vinil acetat	108-05-4	203-545-4
1533.	Aklonifen (ISO); 2-klor-6-nitro-3-fenoksianilin	74070-46-5	277-704-1
1534.	2-etilheksil-10-etil-4,4-dimetil-7-okso-8-oksa-3,5-ditia-4-stanatetradekanoat	57583-35-4	260-829-0
1535.	Dimetilkositrov diklorid	753-73-1	212-039-2
1536.	4-vinilcikloheksen	100-40-3	202-848-9
1537.	Tralkoksidim (ISO); 2-(<i>N</i> -etoksipropanimidoil)-3-hidroksi-5-mesitilcikloheks-2-en-1-on	87820-88-0	618-075-9
1538.	Cikloksidim (ISO); 2-(<i>N</i> -etoksibutanimidoil)-3-hidroksi-5-(tetrahidro-2 <i>H</i> -tiopiran-3-il)cikloheks-2-en-1-on	101205-02-1	405-230-9
1539.	Fluazinam (ISO); 3-klor- <i>N</i> -[3-klor-2,6-dinitro-4-(trifluormetil)fenil]-5-(trifluormetil)piridin-2-amin	79622-59-6	616-712-5
1540.	Penkonazol (ISO); 1-[2-(2,4-diklorfenil)pentil]-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol	66246-88-6	266-275-6

1541.	Fenoksikarb (ISO); etil-[2-(4-fenoksifenoksi)etil]karbamat	72490-01-8	276-696-7
1542.	Stiren	100-42-5	202-851-5
1543.	Tetrahidro-2-furilmetanol; tetrathidrofurfurilni alkohol	97-99-4	202-625-6
1544.	Formaldehid	50-00-0	200-001-8
1545.	Paraformaldehid	30525-89-4	608-494-5
1546.	Metandiol; metilen-glikol	463-57-0	207-339-5
1547.	Cimoksanil (ISO); 2-cijano- <i>N</i> -[(etilamino)karbonil]-2-(metoksiimino)acetamid	57966-95-7	261-043-0
1548.	(2 <i>E</i>)-2-cijano- <i>N</i> -[(etilamino)karbonil]-2-(metoksiimino)acetamid [2]	166900-80-7 [2]	261-043-0 [1];
	Cymoxanil (ISO); 2-cijano- <i>N</i> -[(etilamino)karbonil]-2-(metoksiimino)acetamid [1];	57966-95-7 [1];	– [2]
1549.	Tembotrion (ISO); 2-{2-hlor-4-(metilsulfonil)-3-[(2,2,2-trifluoretoksi)metil]benzoil}cikloheksan-1,3-dion	335104-84-2	608-879-8
1550.	1,2-benzendikarboksilna kisjelina, diheksil-ester, razgranani i linearni	68515-50-4	271-093-5

1551.	Spirotetramat (ISO); (5 s,8 s)-3-(2,5-dimetilfenil)-8-metoksi-2-okso-1-azaspiro[4,5]dec-3-en-4-il-etil karbonat	203313-25-1	606-523-6
1552.	Dodemorf-acetat; 4-ciklododecil-2,6-dimetilmorfolin-4-ijev acetat	31717-87-0	250-778-2
1553.	Triflusulfuron-metil; metil-2-([4-(dimetilamino)-6-(2,2,2-trifluoretoksi)-1,3,5-triazin-2-il]karbamoil)sulfamoil)-3-metilbenzoat	126535-15-7	603-146-9
1554.	Imazalil (ISO); 1-[2-(aliloksi)-2-(2,4-diklorfenil)etil]-1 <i>H</i> -imidazol	35554-44-0	252-615-0
1555.	Dodemorf (ISO); 4-ciklododecil-2,6-dimetilmorfolin	1593-77-7	216-474-9
1556.	Imidazol	288-32-4	206-019-2
1557.	Lenacil (ISO); 3-cikloheksil-6,7-dihidro-1 <i>H</i> -ciklopenta[d]pirimidin-2,4(3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-dion	2164-08-1	218-499-0
1558.	Metosulam (ISO); <i>N</i> -(2,6-diklor-3-metilfenil)-5,7-dimetoksi[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-2-sulfonamid	139528-85-1	604-145-6
1559.	2-metil-1-(4-metiltiofenil)-2-morfolinopropan-1-on	71868-10-5	400-600-6
1560.	2,3-epoksipropil-metakrilat; glicidil-metakrilat	106-91-2	203-441-9
1561.	Spiroksamin (ISO); 8- <i>tert</i> -butil-1,4-dioksaspirol[4.5]dekan-2-ilmetil(etil)(propil)amin	118134-30-8	601-505-4

1562.	Cijanamid; karbanonitril	420-04-2	206-992-3
1563.	Ciprokonazol (ISO); (2 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i> ;2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i>)-2-(4-hlorfenil)-3-ciklopropil-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol	94361-06-5	619-020-1
1564.	Srebrov cinkov zeolit	130328-20-0	603-404-0
1565.	Kadmijev karbonat	513-78-0	208-168-9
1566.	Kadmijev hidroksid; kadmijev dihidroksid	21041-95-2	244-168-5
1567.	Kadmijev nitrat; kadmijev dinitrat	10325-94-7	233-710-6
1568.	Dibutilkositrov dilaurat; dibutyl [bis(dodekanoiloksi)]-stanan	77-58-7	201-039-8
1569.	Hlorofen; hlorofen; 2-benzil-4-hlorfenol	120-32-1	204-385-8
1570.	Antrakinon	84-65-1	201-549-0
1571.	Nonadekafluordekanska kisjelina [1]	335-76-2 [1]	206-400-3[1]
	Amonijev nonadekafluordekanoat [2]	3108-42-7 [2]	221-470-5 [2] [3]
	Natrijev nonadekafluordekanoat [3]	3830-45-3 [3]	

1572.	<i>N,N'</i> -metilendimorfolin; <i>N,N'</i> -metilenbismorfolin; [formaldehid koji se ispušta iz <i>N,N'</i> -metilenbismorfolina]; [MBM] ako najveća teoretska koncentracija formaldehida koji se ispušta, bez obzira iz kojeg izvora, u smjesi koja je stavljena na tržište iznosi $\geq 0,1$ % masenog udjela	5625-90-1	227-062-3
1573.	Metilhidrazin	60-34-4	200-471-4
1574.	Triadimenol (ISO); (1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ;1 <i>RS</i> ,2 <i>SR</i>)-1-(4-hlorfenoksi)-3,3-dimetil-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol; α - <i>tert</i> -butil- β -(4-klorfenoksi)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-etanol	55219-65-3	259-537-6
1575.	Tiakloprid (ISO); (<i>Z</i>)-3-(6-hlor-3-piridilmetil)-1,3-tiazolidin-2-ilidencijanamid; {(2 <i>Z</i>)-3-[(6-hlorpiridin-3-il)metil]-1,3-tiazolidin-2-iliden} cijanamid	111988-49-9	601-147-9
1576.	Karbetamid (ISO); (<i>R</i>)-1-(etilkarbamoil)etilkarbanilat; (2 <i>R</i>)-1-(etilamino)-1-oksopropan-2-il-fenilkarbamat	16118-49-3	240-286-6
1577.	Fosmet (ISO); <i>S</i> -[(1,3-diokso-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -1,2,4-izoidol-2-il)metil]- <i>O,O</i> -dimetil-fosforoditioat; <i>O,O</i> -dimetil- <i>S</i> -ftalimidometil-fosforoditioat	732-11-6	211-987-4
1578.	Kalijum permanganat	7722-64-7	231-760-3
1579.	2-benzil-2-dimetilamino-4'-morfolinobutirofenon	119313-12-1	404-360-3

1580.	Kizalofop- <i>p</i> -tefuril (ISO); (+/-) tetrahidrofurfuril-(<i>R</i>)-2-[4-(6-hlorkinoksalin-2-iloksi)feniloksi]propionat	200509-41-7	414-200-4
1581.	Propikonazol (ISO); (2 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> ;2 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i>)-1-{[2-(2,4-diklorfenil)-4-propil-1,3-dioksolan-2-il]metil}-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol	60207-90-1	262-104-4
1582.	Pinoksaden (ISO); 8-(2,6-dietil-4-metilfenil)-7-okso-1,2,4,5-tetrahidro-7 <i>H</i> -pirazolo[1,2- <i>d</i>][1,4,5]oksadiazepin-9-il-2,2-dimetilpropanoat	243973-20-8	635-361-9
1583.	Tetrametrin (ISO); (1,3-diokso-1,3,4,5,6,7-heksahidro-2 <i>H</i> -izoindol-2-il)metil-2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-en-1-il)ciklopropan-karboksilat	7696-12-0	231-711-6
1584.	(1,3,4,5,6,7-heksahidro-1,3-diokso-2 <i>H</i> -izoindol-2-il)metil-(1 <i>R</i> -trans)-2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-enil)ciklopropan-karboksilat	1166-46-7	214-619-0
1585.	Spirodiklofen (ISO); 3-(2,4-diklorfenil)-2-okso-1-oksaspiro[4.5]dec-3-en-4-il-2,2-dimetilbutirat	148477-71-8	604-636-5
1586.	Reakcijska smjesa 1-[2-(2-aminobutoksi)etoksi]but-2-ilamina i 1-([2-(2-aminobutoksi)etoksi]metil}propoksi)but-2-ilamina	897393-42-9	447-920-2
1587.	1-vinilimidazol	1072-63-5	214-012-0

1588.	Amisulbrom (ISO); 3-(3-brom-6-fluor-2-metilindol-1-ilsulfonil)- <i>N,N</i> -dimetil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-sulfonamid	348635-87-0	672-776-4
1589.	Pirimikarb (ISO); 2-(dimetilamino)-5,6-dimetilpirimidin-4-il-dimetilkarbamat	23103-98-2	245-430-1
1590.	1,2-dikloropropan; propilen diklorid	78-87-5	201-152-2
1591.	Dodecil-fenol, razgranati [1]	121158-58-5 [1]	310-154-3 [1]
	2-dodecil-fenol, razgranati [2]	1801269-80-6 [2]	– [2]
	3-dodecil-fenol, razgranati [3]	1801269-77-1 [3]	– [3]
	4-dodecil-fenol, razgranati [4]	210555-94-5 [4]	640-104-9 [4]
	derivati (tetrapropenil)-fenola [5]	74499-35-7 [5]	616-100-8 [5]
1592.	Kumatetralil (ISO); 4-hidroksi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)kumarin	5836-29-3	227-424-0
1593.	Difenakum (ISO); 3-(3-bifenil-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-4-hidroksikumarin	56073-07-5	259-978-4
1594.	Brodifakum (ISO); 4-hidroksi-3-(3-(4'-brom-4-bifenilil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)kumarin	56073-10-0	259-980-5
1595.	Flokumafen (ISO); reakcijska smjesa: cis-4-hidroksi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-3-(4-(4-trifluormetilbenziloksi)fenil)-1-naftil)kumarina i	90035-08-8	421-960-0

	trans-4-hidroksi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-3-(4-(4-trifluormetilbenziloksi)fenil)-1-naftil)kumarina		
1596.	Acetoklor (ISO); 2-hlor- <i>N</i> -(etoksimetil)- <i>N</i> -(2-etil-6-metilfenil)acetamid	34256-82-1	251-899-3
1597.	Bromadiolon (ISO); 3-[3-(4'-brombifenil-4-il)-3-hidroksi-1-fenilpropil]-4-hidroksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on	28772-56-7	249-205-9
1598.	Difetialon (ISO); 3-[3-(4'-brombifenil-4-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]4-hidroksi-2 <i>H</i> -1-benzotiopiran-2-on	104653-34-1	600-594-7
1599.	Perfluornonan-1-ska kisjelina [1]	375-95-1 [1]	206-801-3 [1]
	i njene natrijeve [2]	21049-39-8 [2]	– [2]
	i amonijeve [3] soli	4149-60-4 [3]	– [3]
1600.	Dicikloheksil-ftalat	84-61-7	201-545-9
1601.	3,7-dimetilokta-2,6-diennitril	5146-66-7	225-918-0
1602.	Bupirimat (ISO); 5-butil-2-etilamino-6-metilpirimidin-4-il-dimetilsulfamat	41483-43-6	255-391-2
1603.	Triflumizol (ISO); (1 <i>E</i>)- <i>N</i> -[4-hlor-2-(trifluormetil)phenyl]-1-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-propoksietanimin	68694-11-1	604-708-8
1604.	<i>Tert</i> -butil-hidroperoksid	75-91-2	200-915-7

1605.	1,2,4-trihidroksibenzen kad se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose i trepavica	533-73-3	208-575-1
1606.	4-amino-3-hidroksitoluen kad se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose i trepavica	2835 -98-5	220-620-7
1607.	2-[(4-amino-2-nitrofenil)-amino]benzojeva kiselina kad se koristi kao supstanca u proizvodima za bojenje kose i trepavica	117907-43-4	411-260-3
1608.	Kobalt	7440-48-4	231-158-0
1609.	Metaldehid (ISO); 2,4,6,8-tetrametil-1,3,5,7-tetraoksaciklooktan	108-62-3	203-600-2
1610.	Metilživin hlorid	115-09-3	204-064-2
1611.	Benzo[<i>a</i>]pentaften	189-55-9	205-877-5
1612.	Dibenzo[<i>b,def</i>]krizen; dibenzo[<i>a,h</i>]piren	189-64-0	205-878-0
1613.	2,2-iminobis-, N-(C13-15-razgranati i linearni alkilni) derivati etanola	97925-95-6	308-208-6
1614.	Ciflumetofen (ISO); 2-metoksietil (RS)-2-(4-tert-butilfenil)-2-cijano-3-okso-3-(α,α,α -trifluor- <i>o</i> -tolil)propionat	400882-07-7	—
1615.	Diizoheksil-ftalat	71850-09-4	276-090-2

1616.	Halosulfuron-metil (ISO); metil-3-hlor-5-{{[(4,6-dimetoksipirimidin-2-il)karbamoil]sulfamoil}-1-metil-1H-pirazol-4-karboksilat	100784-20-1	—
1617.	2-metilimidazol	693-98-1	211-765-7
1618.	Metaflumizon (ISO); (EZ)-2'-[2-(4-cijanofenil)-1-(α,α,α -trifluor-m-tolil)etiliden]-[4-(trifluormetoksi)fenil]karbanilohidrazid [E-izomer ≥ 90 %, Z-izomer < 10 % relativnog udjela]; [1] (E)-2'-[2-(4-cijanofenil)-1-(α,α,α -trifluor-m-tolil)etiliden]-[4-(trifluormetoksi)fenil]karbanilohidrazid [2]	139968-49-3 [1] 852403-68-0 [2]	—
1619.	Dibutilbis(pentan-2,4-dionato-O,O')kositar	22673-19-4	245-152-0
1620.	4-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi]fenol (deoksiarbutin, tetrahidropiraniloksi fenol)	53936-56-4	
1621.	Vlakna silicijeva karbida (promjera $< 3 \mu\text{m}$, duljine $> 5 \mu\text{m}$ i omjera širine i visine $\geq 3 : 1$)	409-21-2 308076-74-6	206-991-8
1622.	Tris(2-metoksietoksi)vinilsilan; 6-(2-metoksietoksi)-6-vinil-2,5,7,10-tetraoksa-6-silaundekan	1067-53-4	213-934-0
1623.	Dioktilkositrov dilaurat; [1] stanan, dioktil-, bis(koko-aciloksi) derivati [2]	3648-18-8 [1] 91648-39-4 [2]	222-883-3 [1] 293-901-5 [2]

1624.	Dibenzo[<i>def,p</i>]krizen; dibenzo[<i>a,l</i>]piren	191-30-0	205-886-4
1625.	Ipkonazol (ISO); (1 <i>RS</i> ,2 <i>SR</i> ,5 <i>RS</i> ;1 <i>RS</i> ,2 <i>SR</i> ,5 <i>SR</i>)-2-(4- klorbenzil)-5-izopropil-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1- ilmetil)ciklopentanol	125225-28-7 115850-69-6 115937-89-8	—
1626.	Bis(2-(2-metoksietoksi)etil)-eter; tetraglim	143-24-8	205-594-7
1627.	Paklobutrazol (ISO); (2 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i>)-1-(4-hlorfenil)-4,4- dimetil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)pentan-3-ol	76738-62-0	—
1628.	2,2-bis(brommetil)propan-1,3-diol	3296-90-0	221-967-7
1629.	2-(4- <i>tert</i> -butilbenzil)propionaldehid	80-54-6	201-289-8
1630.	Diizooktil-ftalat	27554-26-3	248-523-5
1631.	2-metoksietil-akrilat	3121-61-7	221-499-3
1632.	Cinkov pirition (T-4)-bis[1-(hidroksi-.kapa.O)- piridin-2(1 <i>H</i>)-tionato-.kapa.S]cink	13463-41-7	236-671-3
1633.	Flurokloridon (ISO); 3-hlor-4-(klormetil)-1-[3- (trifluormetil)fenil]pirolidin-2-on	61213-25-0	262-661-3
1634.	3-(difluormetil)-1-metil- <i>N</i> -(3',4',5'-trifluorbifenil-2- il)pirazol-4-karboksamid; fluksapiroksad	907204-31-3	—
1635.	<i>N</i> -(hidroksimetil)akrilamid; metilolakrilamid; [NMA]	924-42-5	213-103-2

1636.	5-fluor-1,3-dimetil- <i>N</i> -[2-(4-metilpentan-2-il)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-4-karboksamid; 2'-[(<i>RS</i>)-1,3-dimetilbutil]-5-fluor-1,3-dimetilpirazol-4-karboksanilid; penflufen	494793-67-8	—
1637.	Iprovalikarb (ISO); izopropil-[(2 <i>S</i>)-3-metil-1-{[1-(4-metilfenil)etil]amino}-1-oksobutan-2-il]karbamat	140923-17-7	—
1638.	Diklordioktilstanan	3542-36-7	222-583-2
1639.	Mezotrion (ISO); 2-[4-(metilsulfonil)-2-nitrobenzoil]-1,3-cikloheksandion	104206-82-8	—
1640.	Himeksazol (ISO); 3-hidroksi-5-metilizoksazol	10004-44-1	233-000-6
1641.	Imiprotrin (ISO); reakcijska smjesa: [2,4-diokso-(2-propin-1-il)imidazolidin-3-il]metil(1 <i>R</i>)- <i>cis</i> -krizantemata; [2,4 – diokso-(2-propin-1-il)imidazolidin-3-il]metil(1 <i>R</i>)- <i>trans</i> -krizantemata	72963-72-5	428-790-6
1642.	Bis(α,α -dimetilbenzil)-peroksid	80-43-3	201-279-3
1643.	Tetrafluoretilen	116-14-3	204-126-9
1644.	6,6'-di- <i>tert</i> -butil-2,2'-metilendi- <i>p</i> -krezol; [DBMC]	119-47-1	204-327-1
1645.	(5-hlor-2-metoksi-4-metil-3-piridil)(4,5,6-trimetoksi- <i>o</i> -tolil)metanon; piriofenon	688046-61-9	692-456-8

1646.	(<i>RS</i>)-1-{1-etil-4-[4-mesil-3-(2-metoksietoksi)- <i>o</i> -toluolil]pirazol-5-iloksi}etil metil karbonat; tolpiralat	1101132-67-5	701-225-3
1647.	Azametifos (ISO); <i>S</i> -[(6-hlor-2-oksooksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin-3(2 <i>H</i>)-il)metil] <i>O,O</i> -dimetil tiofosfat	35575-96-3	252-626-0
1648.	3-metilpirazol	1453-58-3	215-925-7
1649.	<i>N</i> -metoksi- <i>N</i> -[1-metil-2-(2,4,6-triklorfenil)-etil]-3-(difluormetil)-1-metilpirazol-4-karboksamid; pidiflumetofen	1228284-64-7	817-852-1
1650.	<i>N</i> -{2-[[1,1'-bi(ciklopropil)]-2-il]fenil}-3-(difluormetil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karboksamid; sedaksan	874967-67-6	688-331-2
1651.	4-metilpentan-2-on; izobutil-metil-keton (MIBK)	108-10-1	203-550-1
1652.	Dimetomorf (ISO); (<i>E,Z</i>)-4-(3-(4-hlorfenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)akriloil)morfolin	110488-70-5	404-200-2
1653.	Imazamoks (ISO); (<i>RS</i>)-2-(4-izopropil-4-metil-5-okso-2-imidazolin-2-il)-5-metoksimetilnikotinska kisjelina	114311-32-9	601-305-7
1654.	Tiametoksam (ISO); 3-(2-klor-tiazol-5-ilmetil)-5-metil[1,3,5]oksadiazinan-4-iliden- <i>N</i> -nitroamin	153719-23-4	428-650-4
1655.	Tritikonazol (ISO); (<i>RS</i>)-(<i>E</i>)-5-(4-klorbenziliden)-2,2-dimetil-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-metil)ciklopentanol	138182-18-0	—
1656.	Desmedifam (ISO); etil 3-fenilkarbamoiloksifenilkarbamat	13684-56-5	237-198-5

1657.	Amonijev bromid	12124-97-9	235-183-8
1658.	Dibutilkositrov bis(2-etilheksanoat)	2781-10-4	220-481-2
1659.	Dibutilkositrov di(acetat)	1067-33-0	213-928-8
1660.	Telurijev dioksid	7446-07-3	231-193-1
1661.	Barij-diborov tetraoksid	13701-59-2	237-222-4
1662.	2,2-dimetilpropan-1-ol, tribromov derivat; 3-brom-2,2-bis(brommetil)propan-1-ol	36483-57-5/1522-92-5	253-057-0/—
1663.	2,4,6-tri- <i>tert</i> -butilfenol	732-26-3	211-989-5
1664.	4,4'-sulfonildifenol; bisfenol S	80-09-1	201-250-5
1665.	Benzofenon	119-61-9	204-337-6
1666.	Kinoklamin (ISO); 2-amino-3-hlor-1,4-naftokinon	2797-51-5	220-529-2
1667.	Perfluorheptanska kisjelina; tridekafluorheptanska kisjelina	375-85-9	206-798-9
1668.	Metil <i>N</i> -(izopropoksikarbonil)-L-valil-(3 <i>RS</i>)-3-(4-hlorfenil)- β -alaninat; valifenalat	283159-90-0	608-192-3

1669.	6-[C12-18-alkil-(razgranata, nezasićena)-2,5-dioksopirolidin-1-il]heksanska kisjelina, natrijeve i tris(2-hidroksietil)amonijeve soli	—	701-271-4
1670.	6-[(C10-C13)-alkil-(razgranata, nezasićena)-2,5-dioksopirolidin-1-il]heksanskakisjelina	2156592-54-8	701-118-1
1671.	6-[C12-18-alkil-(razgranata, nezasićena)-2,5-dioksopirolidin-1-il]heksanska kisjelina	—	701-162-1
1672.	Teofilin; 1,3-dimetil-3,7-dihidro-1 <i>H</i> -purin-2,6-dion	58-55-9	200-385-7
1673.	1,3,5-triazin-2,4,6-triamin; melamin	108-78-1	203-615-4
1674.	Fluopikolid (ISO); 2,6-diklor- <i>N</i> -[3-klor-5-(trifluormetil)-2-piridilmetil]benzamid	607-285-6	239110-15-7
1675.	<i>N</i> -(2-nitrofenil)fosforni triamid	874819-71-3	477-690-9
1676.	<i>N</i> -(5-hlor-2-izopropilbenzil)- <i>N</i> -ciklopropil-3-(difluormetil)-5-fluor-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karboksamid; izoflucipram	1255734-28-1	811-438-4
1677.	Reakcijska smjesa 3-(difluormetil)-1-metil- <i>N</i> -[(1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>RS</i>)-1,2,3,4-tetrahidro-9-izopropil-1,4-metanonaftalen-5-il]pirazol-4-karboksamida i 3-(difluormetil)-1-metil- <i>N</i> -[(1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>SR</i>)-1,2,3,4-tetrahidro-9-izopropil-1,4-metanonaftalen-5-il]pirazol-4-karboksamida [s relativnim udjelom sin-izomera ≥ 78 %, a anti-izomera ≤ 15 %]; izopirazam	881685-58-1	632-619-2

1678.	Ekstrakt margosa [ekstrahiranog vodom iz koštica biljke <i>Azadirachta indica</i> i dalje obrađenog organskim rastvaračima]	84696-25-3	283-644-7
1679.	Kumen	98-82-8	202-704-5
1680.	2-etil-2-[[(1-oksoalil)oksi]metil]-1,3-propanediil diakrilat; 2,2-bis(akriloiloksimetil)butil akrilat; trimetilolpropan triakrilat	15625-89-5	239-701-3
1681.	Pentakalijum 2,2',2'',2''',2''''-(etan-1,2-diilnitrilo)pentaacetat	7216-95-7	404-290-3
1682.	<i>N</i> -karboksimetiliminobis(etilennitrilo)tetra(octena kisjelina); Pentetic Acid (INCI)	67-43-6	200-652-8
1683.	Pentanatrijev (karboksilatometil)iminobis(etilennitrilo)tetraacetat; Pentasodium Pentetate (INCI)	140-01-2	205-391-3
1684.	Acetamiprid (ISO); (1 <i>E</i>)- <i>N</i> -[(6-hlorpiridin-3-il)metil]- <i>N</i> '-cijano- <i>N</i> -metiletanimidamid; (1 <i>E</i>)- <i>N</i> 1-[(6-hlor-3-piridil)metil]- <i>N</i> 2-cijano- <i>N</i> 1-metilacetamidin	135410-20-7/ 160430-64-8	603-921-1/ 682-791-8
1685.	Pendimetalin (ISO); <i>N</i> -(1-etilpropil)-2,6-dinitro-3,4-ksiliden	40487-42-1	254-938-2
1686.	Bentazon (ISO); 3-izopropil-2,1,3-benzotiadiazin-4-on-2,2-dioksid	25057-89-0	246-585-8
1687.	Styrene/Acrylates copolymer (nano) [INCI] Sodium Styrene/Acrylates copolymer (nano) [INCI]	9010-92-8	927-710-1

1688.	Copper (nano) [INCI] , Colloidal Copper (nano) [INCI]	7440-50-8	231-159-6
1689.	Colloidal silver (nano) [INCI]	7440-22-4	231-131-3
1690.	Gold (nano) [INCI] , Colloidal Gold (nano) [INCI] [1] Gold Thioethylamino Hyaluronic Acid (nano) [INCI] [2] Acetyl heptapeptide-9 Colloidal gold (nano) [INCI] [3]	7440-57-5 [1] 1360157-34-1 [2] — [3]	231-165-9 [1] — [2] — [3]
1691.	Platinum (nano) [INCI] , Colloidal Platinum (nano) [INCI] [1] Acetyl tetrapeptide-17 Colloidal Platinum (nano) [INCI] [2]	7440-06-4 [1] — [2]	231-116-1 [1] — [2]
1692.	3-(4'-metilbenziliden)-kamfor; [INCI: 4-Methylbenzylidene Camphor]	36861-47-9/38102-62-4	253-242-6/-
1693.	Difenil(2,4,6-trimetilbenzoi)fosfin oksid; INCI: Trimethylbenzoyl Diphenylphosphine Oxide	75980-60-8	278-355-8
1694.	2,2',6,6'-tetrabrom-4,4'-izopropilidendifenol; tetrabrombisfenol-A	79-94-7	201-236-9
1695.	Transfluthrin (ISO); 2,3,5,6-tetrafluorbenzil (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(2,2-diklorvinil)-2,2-dimetilciklopropankarboksilat	118712-89-3	405-060-5
1696.	Clothianidin (ISO); (<i>E</i>)-1-(2-hlor-1,3-tiazol-5-ilmetil)-3-metil-2-nitrogvanidin	210880-92-5	433-460-1

1697.	Benzil(dietilamino)difenilfosfonijev 4-[1,1,1,3,3,3-heksafluor-2-(4-hidroksifenil)propan-2-il]fenolat	577705-90-9	479-100-5
1698.	Benziltrifenilfosfonij, so s 4,4'-[2,2,2-trifluor-1-(trifluormetil)etiliden]bis[fenolom] (1:1)	75768-65-9	278-305-5
1699.	Dimetil propilfosfonat	18755-43-6	242-555-3
1700.	Dibutilkositrov maleat	78-04-6	201-077-5
1701.	Dibutilkositrov oksid	818-08-6	212-449-1
1702.	4,4'-[2,2,2-trifluor-1-(trifluormetil)etiliden]difenol; bisfenol AF	1478-61-1	216-036-7
1703.	Benfluralin (ISO); <i>N</i> -butil- <i>N</i> -etil- α,α,α -trifluor-2,6-dinitro- <i>p</i> -toluidin	1861-40-1	217-465-2
1704.	<i>N,N</i> -dimetil- <i>p</i> -toluidin	99-97-8	202-805-4
1705.	1,4-benzendiamin, <i>N,N'</i> -mješavina derivata fenila i tolila	68953-84-4	273-227-8
1706.	4-nitrozomorfolin	59-89-2	—
1707.	Difenoconazole (ISO); 1-({2-[2-klor-4-(4-klorofenoksi)fenil]-4-metil-1,3-dioksolan-2-il}metil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol; 3-klor-4-[(2 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> ;2 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i>)-4-metil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioksolan-2-il]fenil 4-klorfenileter	119446-68-3	—

1708.	4-metilimidazol	822-36-6	212-497-3
1709.	3,3'-dimetilbifenil-4,4'-diil diizocijanat	91-97-4	202-112-7
1710.	Foramsulfuron (ISO); 2-{[(4,6-dimetoksipirimidin-2-il)karbamoil]sulfamoil}-4-formamido- <i>N,N</i> -dimetilbenzamid; 1-(4,6-dimetoksipirimidin-2-il)-3-(2-dimetilkarbamoil-5-formamidofenilsulfonil)urea	173159-57-4	—
(¹) SL L 159, 29.6.1996., str. 1. (²) Izmijenjeno ime INN. (³) SL L 273, 10.10.2002., str. 1. (⁴) Za pojedine sastojke vidjeti referentni broj 352 iz Priloga - Lista 1. (⁵) Za pojedine sastojke vidjeti referentni broj 397 iz Priloga – Lista 1..			

2. Lista supstanci koje kozmetički proizvodi ne smiju sadržati osim u skladu sa navedenim ograničenjima

Referentni broj	Identifikacija supstance				Ograničenja			Tekst uslova primjene i upozorenja
	Hemijski naziv/INN	Naziv iz glosara uobičajenih sastojaka	CAS broj	EZ broj	Vrsta proizvoda, dijelovi tijela	Najveća koncentracija u gotovom preparatu	Ostalo	
a	b	c	d	e	f	g	h	i
2a	Tioglikolna kisjelina i njene soli	Thioglycolic acid	68-11-1	200-677-4	(a) Proizvodi za kovrdžanje ili ispravljanje kose	(a) i. 8 % ii. 11 %	(a) i. Opšta upotreba spremno za upotrebu pH 7 do 9,5 ii. Profesionalna upotreba spremno za upotrebu pH 7 do 9,5	Uslovi upotrebe: (a) (b) (c) (d) Izbjegavati dodir s očima U slučaju dodira s očima, odmah isprati (a) (c) (d) Koristiti se zaštitnim rukavicama Na deklaraciji moraju biti otisnuta sljedeća upozorenja: (a)i. (b) (c) Sadrži tioglikolat Pridržavati se uputstva Čuvati van domašaja djece (a)ii. (d)
					(b) Depilatori	(b) 5 %	(b) Spremno za upotrebu pH 7 do 12,7	
					(c) Ostali proizvodi za kosu koji se ispiraju	(c) 2 %	(c) Spremno za upotrebu pH 7 do 9,5	
					(d) Proizvodi namijenjeni za	(d) 11 %	(d) Za profesionalnu upotrebu	

					uvijanje trepavica	Navedeni procenti izračunati su kao tioglikolna kiselina	spremno za upotrebu pH 7 do 9,5	Samo za profesionalnu upotrebu Sadrži tioglikolat Pridržavati se uputstava
2b	Esteri tioglikolne kisjeline				Proizvodi za kovrdžanje ili ispravljanje kose	(a) 8 %	Opšta upotreba spremno za upotrebu pH 6 do 9,5	Uslovi upotrebe: (a) (b) U dodiru sa kožom može izazvati osjetljivost. Izbjegavati kontakt sa očima U slučaju kontakta s očima, odmah isprati s mnogo vode i posavjetovati se sa ljekarom Koristiti zaštitne rukavice Upozorenja: Sadrži tioglikolat Pridržavati se uputstava Čuvati van domašaja djece

						(b) 11 % Navedeni procenti izračunati su kao tioglikolna kiselina	Profesionalna upotreba spremno za upotrebu pH 6 do 9,5	(b) Samo za profesionalnu upotrebu
3	Oksalna kisjelina, njeni esteri i alkalijske soli	Oxalic acid	144- 62-7	205- 634- 3	Proizvodi za kosu	5 %	Profesionalna upotreba	Samo za profesionalnu upotrebu
4	Amonijak	Ammonia	7664- 41- 7/1336 -21-6	231- 635- 3/21 5- 647- 6		6 % (kao NH ₃)		Više od 2 %: Sadrži amonijak
5	Natrijev tosilkloramid (*) (INN)	Chloramine-T	127- 65-1	204- 854- 7		0,2 %		
6	Hlorati alkalijskih metala	Sodium chlorate	7775- 09-9	231- 887- 4	(a) Paste za zube (b) Ostali proizvodi	(a) 5 % (b) 3 %		
		Potassium chlorate	3811- 04-9	223- 289- 7				
8	N-supstituisani derivati p- fenilendiamina i njihove soli; N-supstituisani derivati o-fenilendiamina (1) sa izuzetkom derivata navedenih na drugim				Supstance za bojanje kose u oksidativnim proizvodima za bojanje kose		(a) opšta upotreba	(a) Otisnuto na etiketi: omjer miješanja „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije.

	mestima u ovom Aneksu i pod referentnim brojevima 1309, 1311 i 1312 u Aneksu II.							Pročitati i pridržavati se uputstava. Ovaj proizvod nije namijenjen upotrebi kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže ,crne kane' mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: - imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, - ste ikada imali neku reakciju nakon bojenja kose, - ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'. Sadrži fenilendiamin. Ne koristiti za bojanje trepavica ili obrva

							(b) profesionalna upotreba Za (a) i (b): nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 3 % preračunato kao slobodna baza	(b) Otisnuto na etiketi: Omjer miješanja Samo za profesionalnu upotrebu Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i pridržavati se uputstava. Ovaj proizvod nije namijenjen upotrebi kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže ,crne kane' mogu povećati rizik od alergije. Ne farbati kosu ako: - imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, - ste ikada imali neku reakciju nakon bojenja kose,

								- ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od „crne kane”. Sadrži fenilendiamine. Koristiti zaštitne rukavice.
8a	p-fenilendiamin i njegove soli	P-phenylendiamine; P-Phenylendiamine; HCl P-Phenylendiamine Sulphate	106-50-3/624-18-0/16245-77-5	203-404-7/210-834-9/240-357-1	supstanca za bojanje kose u oksidativnim proizvodima za bojanje kose		(a) opšta upotreba	(a) Otisnuto na etiketi: omjer miješanja „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i pridržavati se uputstava. Ovaj proizvod nije namijenjen upotrebi kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže „crne kane” mogu povećati rizik od alergije. Ne farbati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo,

							nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali neku reakciju nakon farbanja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’. Sadrži fenilendiamine. Ne koristiti za bojanje trepavica ili obrva.
						(b) profesionalna upotreba nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 2 % preračunato kao slobodna baza	(b) Otisnuto na etiketi: omjer miješanja „Samo za profesionalnu upotrebu. Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i pridržavati se uputstava. Ovaj proizvod nije namijenjen upotrebi kod osoba mlađih od 16 godina.

								Privremene tetovaže ,crne kane' mogu povećati rizik od alergije. Ne farbat i kosu ako: - imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, - ste ikada imali neku reakciju nakon farbanja kose, - ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'. Sadrži fenilendiamine. Koristiti zaštitne rukavice.
8b	p-fenilendiamin i njegove soli	p-Phenylenediamine; p-Phenylenediamine HCl;	106-50-3 / 624-18-0 /	203-404-7 / 210-	Proizvodi namijenjeni bojanju trepavica		Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se	Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje.

		p-Phenylenediamine Sulphate	16245-77-5	834-9 / 240-357-1			nanosi na trepavice ne smije prelaziti 2 % izračunana kao slobodna baza Samo za profesionalnu upotrebu.	„Samo za profesionalnu upotrebu. Ovaj proizvod može izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Trepavice se ne smiju farbati ako: — potrošač ima osip na licu ili ima osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — je potrošač imao bilo kakvu reakciju nakon farbanja kose ili trepavica,

								— je potrošač u prošlosti imao reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’. U slučaju dodira s očima, odmah isprati. sadrži fenilendiamine. Koristiti zaštitne rukavice.”
8c	Etanol, 2,2'-[(2-nitro-1,4-fenilen)diimino]bis-(9CI)	N,N'-Bis(2-Hydroxyethyl)-2-Nitro-p-Phenylenediamine	84041-77-0	281-856-4	(a) Supstanca za farbanje kose u oksidativnim bojama za kosu		(a) Nakon mešanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 1,0 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva.” Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu:
					(b) Supstanca za farbanje kose u neoksidativnim bojama za kosu	(b) 1,5 %	Za (a) i (b),: — ne koristiti sa nitrozirajućim sredstvima — najveći udio nitrozamina: 50 µg/kg — čuvati u posudama bez nitrita	

							— ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojanja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od 'crne kane'."
9	Metilfenilendiamini, njihovi N-supstituirani derivati i njihove soli ⁽¹⁾ , uz izuzetak supstanci navedenih pod referentnim brojevima 9a i 9b u ovom Prilogu i supstanci navedenih pod referentnim brojevima 352, 397, 1112, 1274, 1277 i 1471 u Prilogu Liste 1.				Supstanca za farbanje kose u oksidativnim proizvodima za farbanje kose	(a) Opšta upotreba	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina.” Privremene tetovaže od 'crne kane' mogu

							povećati rizik od alergijske reakcije. Ne farbajte kosu: — ako na licu imate osip ili osjetljivo, nadraženo i oštećeno tjeme — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon farbanja kose — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’. Sadrži fenilendiamine (toluendiamine). Ne upotrebljavati za bojanje trepavica ili obrva.”
						(b) Profesionalna upotreba	(b) Na deklaraciji mora biti navedeno:
						Za (a) i (b):	omjer za miješanje.

						nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 5 %, izračunano kao slobodna baza	„Samo za profesionalnu upotrebu. Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađima od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne farbajte kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo i oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali

								reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’. Sadrži fenilendiamine (toluendiamine). Upotrebljavati prikladne rukavice.”
9a	1,4-benzendiamin, 2-metil-2,5-diaminotoluen sulfat	Toluene-2,5-Diamine Toluene-2,5-Diamine Sulfate ⁽¹⁾	95-70-5 615-50-9	202-442-1 210-431-8	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu (b) Proizvodi namijenjeni bojenju trepavica		(a) i. Opšta upotreba (a) ii. Profesionalna upotreba (b) Profesionalna upotreba Za (a) i (b): Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ili trepavice ne smije biti veća od 2,0 % (izračunana kao slobodna baza) ili 3,6 % (izračunana kao sulfatna so)	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boja za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme,

								— ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon farbanja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’. Sadrži fenilendiamine (toluendiamine). (a) i. Ne koristiti za bojenje trepavica. (a) ii. Koristiti zaštitne rukavice. Samo za profesionalnu upotrebu.” (b) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Ovaj proizvod može izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu

								povećati rizik od alergijske reakcije. Trepavice se ne smiju bojiti ako: — potrošač ima osip na licu ili ima osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — je potrošač imao bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose ili trepavica, — je potrošač u prošlosti imao reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’. U slučaju dodira s očima, odmah isprati. Sadrži fenilendiamine (toluendiamine). Koristiti zaštitne rukavice. Samo za profesionalnu upotrebu.”

9b	1-metil-2,6-bis-(2-hidroksietilamino)-benzen	2,6-Dihydroxyethylamino toluene	149330-25-6	443-210-1	Supstanca za bojenje kose u oksidacionim bojama za kosu		Nakon miješanja u oksidacionim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 1,0 % - ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima - najveći udio nitrozamina: 50 µg/kg - čuvati u posudama bez nitrita	Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od „crne kane“ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu

								tetovažu od ,crne kane'."
10	Diklorofen	Dichlorophen	97-23-4	202-567-1		0,5 %		Sadrži diklorofen
11	Vodonik-peroksid i druge supstance ili smjese koje oslobađaju vodonik-peroksid, uključujući karbamid-peroksid i cink-peroksid, uz izuzetak sljedećih supstanci iz Priloga Lista. — br. 1362, 1363, 1364	Hydrogen peroxide	7722-84-1	231-765-0	(a) Proizvodi za kosu	(a) 12 % H ₂ O ₂ (40 volumnih jedinica), prisutan ili oslobođen		(a) (f) Koristiti zaštitne rukavice (a) (b) (c) (e) Sadrži vodonik-peroksid. Izbjegavati dodir s očima. U slučaju dodira s očima, odmah isprati.
					(b) Proizvodi za kožu	(b) 4 % H ₂ O ₂ , prisutan ili oslobođen		
					(c) Proizvodi za jačanje noktiju	(c) 2 % H ₂ O ₂ , prisutan ili oslobođen		
					(d) Proizvodi za usnu šupljinu, uključujući vodicu za ispiranje usne šupljine, zubnu pastu i proizvode za izbjeljivanje ili bijeljenje zubi	(d) ≤ 0,1 % H ₂ O ₂ , prisutan ili oslobođen		
					(e) Proizvodi za izbjeljivanje ili bijeljenje zuba	(e) > 0,1 % ≤ 6 % H ₂ O ₂ , prisutan ili oslobođen	(e) U prodaji samo za stomatologe. Za svako razdoblje upotrebe, prva	(e) Koncentracija H ₂ O ₂ prisutnog ili oslobođenog naznačena u postotku.

						upotreba dopuštena stomatolozima ako je obezbijedena isti nivo bezbjednosti Nakon toga omogućava se potrošaču da dovrši ciklus upotrebe. Ne koristiti na osobama mlađim od 18 godina.	Ne koristiti na osobama mlađim od 18 godina. U prodaji samo za stomatologe. Za svaki ciklus upotrebe, prva upotreba dopuštena samo stomatolozima ili pod njihovim direktnim nadzorom, ako je osigurana ista razina bezbjednosti. Nakon toga omogućava se potrošaču da dovrši ciklus upotrebe.
					(f) Proizvodi namijenjeni za trepavice	(f) 2 % H ₂ O ₂ , prisutan ili oslobođen	(f) Samo za profesionalnu upotrebu (f) Na deklaraciji mora biti navedeno: „Samo za profesionalnu upotrebu. Izbjegavati dodir s očima. U slučaju dodira s očima, odmah isprati. Sadržava vodonik-peroksid.”

12	Hidrokinon	Hydroquinone	123-31-9	204-617-8	pripravci za vještačke nokte	0,02 % (nakon pripreme za upotrebu)	Samo za profesionalnu upotrebu.	— Samo za profesionalnu upotrebu. — Izbjegavati dodir s kožom. — Pažljivo prečitati uputstva za upotrebu
13a	Kalijum ili natrijev hidroksid ⁽⁸⁾	Potassium hydroxide/sodium hydroxide	1310-58-3/1310-73-2	215-181-3/215-185-5	(a) Rastvor za kožicu nokta	(a) 5 % ⁽²⁾		(a) Sadrži alkalije Izbjegavati kontakt sa očima Može izazvati sljepoću Čuvati van domašaja djece
					(b) Sredstvo za ispravljanje kose	2 % ⁽²⁾	Opšta upotreba	Sadrži alkalije Izbjegavati dodir s očima. Može uzrokovati sljepoću Čuvati van domašaja djece
						4,5 % ⁽²⁾	Profesionalna upotreba	Samo za profesionalnu upotrebu Izbjegavati dodir s očima Može uzrokovati sljepoću

					(c) Sredstvo za prilagođavanje pH u depilatorima		(c) pH < 12,7	(c) Čuvati van domašaja djece Izbjegavati dodir s očima
					(d) Druge upotrebe kao sredstvo za podešavanje pH		(d) pH < 11	
13b	Litijev hidroksid	Lithium hydroxide	1310-65-2	215-183-4	(a) Sredstvo za ispravljanje kose	2 %	Opšta upotreba	(a) Sadrži alkalije Izbjegavati dodir s očima Može uzrokovati sljepoću Čuvati van domašaja djece
						4,5 %	Profesionalna upotreba	Izbjegavati dodir s očima Može uzrokovati sljepoću
					(b) Sredstvo za prilagođavanje pH u depilatorima		pH < 12,7	(b) Sadrži alkalije Čuvati van domašaja djece Izbjegavati dodir s očima
					(c) Druge upotrebe kao		pH < 11	

					sredstvo za prilagođavanje pH (samo za proizvode koji se ispiraju)			
13c	Kalcijev hidroksid	Calcium hydroxide	1305-62-0	215-137-3	(a) Sredstva za ispravljanje kose koja sadrže dva sastojka: kalcijev hidroksid i guanidin so	(a) 7 % (kao kalcijev hidroksid)		(a) Sadrži alkalije Izbjegavati dodir s očima Čuvati van domašaja djece Može uzrokovati sljepoću
					(b) Sredstvo za prilagođavanje pH u depilatorima		(b) pH < 12,7	(b) Sadrži alkalije Čuvati van domašaja djece Izbjegavati dodir s očima
					(c) Ostale upotrebe (npr. sredstvo za prilagođavanje pH, pomagalo pri obradi)		(c) pH < 11	
13d	Kalijum hidroksid ⁽⁹⁾	Potassium hydroxide	1310-58-3	215-181-3	Omekšavanje/uklanjanje zadebljane kože	1,5 %		Sadrži alkalije Izbjegavati dodir s očima Čuvati van domašaja djece

								Pažljivo pročitati uputstva za upotrebu
14	1-naftalenol	1-Naphthol	90-15-3	201-969-4	Supstanca za farbanje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		Nakon miješanja u oksidacionim uslovima, najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 2,0 %	Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati teške alergijske reakcije. Pročitajte i slijedite uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Nemojte bojiti kosu ako: — na licu imate osip ili imate osjetljivu, iziritiranu ili oštećenu kožu glave, — ste ikada imali alergijsku

								reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali alergijsku reakciju na privremenu tetovažu od 'crne kane'."
15	Natrijev nitrit	Sodium nitrite	7632-00-0	231-555-9	Inhibitor korozije	0,2 %	Ne koristiti sa sekundarnim i/ili tercijarnim aminima ili drugim supstancama koje stvaraju nitrozamine	
16	Nitrometan	Nitromethane	75-52-5	200-876-6	Inhibitor korozije	0,3 %		
19	Cinhonan-9-ol, 6'-metoksi-, (8.alfa., 9R)- i njegove soli	Quinine	130-95-0	205-003-2	(a) Proizvodi za kosu koji se ispiraju	(a) 0,5 % (kao kininska baza)		
					(b) Proizvodi za kosu koji se ne ispiraju	(b) 0,2 % (kao kininska baza)		
20	1,3-benzendiol	Resorcinol	108-46-3	203-585-2	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		Za (a) i (b): Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ili trepavice ne smije prelaziti 1,25 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije

								namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: - ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, - ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, - ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od "crne kane". Sadrži rezorcinol. Dobro isprati kosu nakon upotrebe. U slučaju dodira s očima, odmah isprati. Ne koristiti za bojenje trepavica."

					(b) Proizvodi namijenjeni bojenju trepavica		(b) Samo za profesionalnu upotrebu.	(b) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Samo za profesionalnu upotrebu. Sadrži rezorcinol. Ovaj proizvod može izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Trepavice se ne smiju bojiti ako: - potrošač ima osip na licu ili ima osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, - je potrošač imao bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose ili trepavica,

								- je potrošač u prošlosti imao reakciju na privremenu tetovažu od „crne kane”. U slučaju dodira s očima, odmah isprati.”
					(c) Losioni i šamponi za kosu	(c) 0,5 %		(c) Sadrži rezorcinol.
21	(a) Alkalijski sulfidi				(a) Depilatori	(a) 2 % (kao sumpor)	pH ≤ 12,7	(a) (b) Čuvati van domašaja djece Izbjegavati dodir s očima
	(b) Zemnoalkalijski sulfidi				(b) Depilatori	(b) 6 % (kao sumpor)		
22	Cinkove soli rastvorljive u vodi, uz izuzetak cinkovog 4-hidroksi-benzensulfonata (unos 25) i cinkovog piritiona (Prilog II., unos X)	Zinc acetate, zinc chloride, zinc gluconate, zinc glutamate				1 % (kao cink)		
23	Cinkov 4-hidroksi-benzensulfonat	Zinc phenolsulfonate	127-82-2	204-867-8	Dezodoransi, sredstva protiv znojenja (antiperspiransi) i losioni za zatezanje kože	6 % (kao % bezvodne tvari)		Izbjegavati dodir s očima

24	Amonijev monofluorofosfat	Ammonium Monofluorophosphate	20859-38-5/66115-19-3	— / —	proizvodi za usnu duplju	0,15 % računato kao F Kada je pomiješan s drugim fluorovim supstancama dozvoljenim u skladu s ovim Prilogom, ukupna koncentracija fluora ne smije prelaziti 0,15 %.		Sadrži amonijum-monofluorofosfat. Na pastama za zube sa supstancama koje sadrže 0,1 do 0,15 % fluora, preračunato kao F, osim ako već nisu označene kao neprimjerene za djecu (npr. „samo za odrasle”), mora se navesti sljedeća upozorenja: „Djeca uzrasta 6 godina i mlađa: koristiti količinu veličine zrna graška za četkanje zuba pod nadzorom kako bi se spriječilo gutanje. U slučaju unosa fluora iz drugih izvora, posavjetovati se sa stomatologom ili ljekarom.”
25	Dinatrijev fluorofosfat	Sodium Monofluorophosphate	10163-15-2/76311-97-2	233-433-10/231-552-2	proizvodi za usnu duplju	0,15 % računato kao F Kada je pomiješan s drugim fluorovim supstancama dozvoljenim u skladu		Sadrži natrijev monofluorofosfat. Na pastama za zube sa supstancama koji sadrže 0,1 do 0,15 % fluorida, preračunano

						s ovim Prilogom, ukupna koncentracija fluora ne smije prelaziti 0,15 %		kao F, osim ako već nisu označene kao neprikladne za djecu (npr. „samo za odrasle”, mora se navesti sljedeće upozorenje: „Djeca u uzrastu od 6 godina i mlađa: upotrijebiti količinu veličine zrna graška za četkanje zuba pod nadzorom kako bi se spriječilo gutanje. U slučaju unosa fluorida iz drugih izvora posavjetujte se sa stomatologom ili ljekarom.”
26	Dikalijum fluorofosfat	Potassium Monofluorophosphate	14104-28-0	237-957-0	proizvodi za usnu duplju	0,15 % računato kao F Kada je pomiješan s drugim fluorovim jedinjenjima dopuštenim u skladu s ovim Prilogom, ukupna koncentracija fluora ne smije biti veća od 0,15 %.		Sadrži kalijum monofluorofosfat. Na pastama za zube sa supstancama koji sadrže 0,1 do 0,15 % fluorida, preračunato kao F, osim ako već nisu označene kao neprikladne za djecu (npr. „samo za odrasle”, mora se navesti sljedeće upozorenje:

								„Djeca uzrasta od 6 godina i mlađa: upotrijebiti količinu veličine zrna graška za četkanje zuba pod nadzorom kako bi se spriječilo gutanje. U slučaju unosa fluorida iz drugih izvora posavjetujte se sa stomatologom ili ljekarom.”
27	Kalcijev fluorofosfat	Calcium Monofluorophosphate	7789-74-4	232-187-1	proizvodi za usnu duplju	0,15 % računato kao F Kada je pomiješan s drugim fluorovim jedinjenjima dopuštenim u skladu s ovim Prilogom, ukupna koncentracija fluora ne smije biti veća od 0,15 %.		Sadrži kalcijev monofluorofosfat. Na pastama za zube sa jedinjenjima koji sadrže 0,1 do 0,15 % fluorida, preračunato kao F, osim ako već nisu označene kao neprikladne za djecu (npr. „samo za odrasle”, mora se navesti sljedeće upozorenje: „Djeca uzrasta od 6 godina i mlađa: upotrijebiti količinu veličine zrna graška za četkanje zuba pod nadzorom kako bi se spriječilo gutanje. U

								slučaju unosa fluorida iz drugih izvora posavjetujte se sa stomatologom ili ljekarom.”
28	Kalcijum fluorid	Calcium Fluoride	7789-75-5	232-188-7	proizvodi za usnu duplju	0,15 % računato kao F Kada je pomiješan s drugim fluorovim jedinjenjima dopuštenim u skladu s ovim Prilogom, ukupna koncentracija fluora ne smije biti veća od 0,15 %.		Sadrži kalcijev fluorid. Na pastama za zube sa jedinjenjima koji sadrže 0,1 do 0,15 % fluorida, preračunano kao F, osim ako već nisu označene kao neprikladne za djecu (npr. „samo za odrasle”, mora se navesti sljedeće upozorenje: „Djeca uzrasta od 6 godina i mlađa: upotrijebiti količinu veličine zrna graška za čišćenje zuba pod nadzorom kako bi se spriječilo gutanje. U slučaju unosa fluorida iz drugih izvora posavjetujte se sa stomatologom ili ljekarom.”

29	Natrijev fluorid	Sodium Fluoride	7681-49-4	231-667-8	proizvodi za usnu duplju	0,15 % računato kao F Kada je pomiješan s drugim fluorovim jedinjenjima dopuštenim u skladu s ovim Prilogom, ukupna koncentracija fluora ne smije biti veća od 0,15 %.		Sadrži natrijev fluorid. Na pastama za zube sa jedinjenjima koji sadrže 0,1 do 0,15 % fluorida, preračunano kao F, osim ako već nisu označene kao neprikladne za djecu (npr. „samo za odrasle”, mora se navesti sljedeće upozorenje: „Djeca uzrasta od 6 godina i mlađa: upotrijebiti količinu veličine zrna graška za čišćenje zuba pod nadzorom kako bi se spriječilo gutanje. U slučaju unosa fluorida iz drugih izvora posavjetujte se sa stomatologom ili ljekarom.”
30	Kalijum fluorid	Potassium Fluoride	7789-23-3	232-151-5	proizvodi za usnu šupljinu	0,15 % računato kao F Kada je pomiješan s drugim fluorovim jedinjenjima dopuštenim u skladu s ovim Prilogom, ukupna koncentracija		Sadrži kalijum fluorid. Na pastama za zube sa jedinjenjima koji sadrže 0,1 do 0,15 % fluorida, preračunano kao F, osim ako već nisu označene kao neprikladne za djecu

						fluora ne smije biti veća od 0,15 %.		(npr. „samo za odrasle”, mora se navesti sljedeće upozorenje: „Djeca u dobi od 6 godina i mlađa: upotrijebiti količinu veličine zrna graška za četkanje zuba pod nadzorom kako bi se spriječilo gutanje. U slučaju unosa fluorida iz drugih izvora posavjetujte se sa stomatologom ili ljekarom.”
31	Amonijev fluorid	Ammonium Fluoride	12125-01-8	235-185-9	proizvodi za usnu duplju	0,15 % računato kao F Kada je pomiješan s drugim fluorovim jedinjenjima dopuštenim u skladu s ovim Prilogom, ukupna koncentracija fluora ne smije biti veća od 0,15 %.		Sadrži amonijev fluorid. Na pastama za zube sa jedinjenjima koji sadrže 0,1 do 0,15 % fluorida, preračunano kao F, osim ako već nisu označene kao neprikladne za djecu (npr. „samo za odrasle”, mora se navesti sljedeće upozorenje: „Djeca uzrasta od 6 godina i mlađa: upotrijebiti količinu

								veličine zrna graška za četkanje zuba pod nadzorom kako bi se spriječilo gutanje. U slučaju unosa fluorida iz drugih izvora posavjetujte se sa stomatologom ili ljekarom.”
32	Aluminijev fluorid	Aluminum Fluoride	7784-18-1	232-051-1	proizvodi za usnu duplju	0,15 % računato kao F Kada je pomiješan s drugim fluorovim jedinjenjima dopuštenim u skladu s ovim Prilogom, ukupna koncentracija fluora ne smije biti veća od 0,15 %.		Sadrži aluminijev fluorid. Na pastama za zube sa jedinjenjima koji sadrže 0,1 do 0,15 % fluorida, preračunato kao F, osim ako već nisu označene kao neprikladne za djecu (npr. „samo za odrasle”, mora se navesti sljedeće upozorenje: „Djeca uzrasta od 6 godina i mlađa: upotrijebiti količinu veličine zrna graška za četkanje zuba pod nadzorom kako bi se spriječilo gutanje. U slučaju unosa fluorida iz drugih izvora posavjetujte se sa

								stomatologom ili ljekarom.”
33	Kositrov difluorid	Stannous Fluoride	7783- 47-3	231- 999- 3	proizvodi za usnu duplju	0,15 % računato kao F Kada je pomiješan s drugim fluorovim jedinjenjima dopuštenim u skladu s ovim Prilogom, ukupna koncentracija fluora ne smije biti veća od 0,15 %.		Sadrži kositrov fluorid. Na pastama za zube sa jedinjenjima koji sadrže 0,1 do 0,15 % fluorida, preračunato kao F, osim ako već nisu označene kao neprikladne za djecu (npr. „samo za odrasle”, mora se navesti sljedeće upozorenje: „Djeca uzrasta od 6 godina i mlađa: upotrijebiti količinu veličine zrna graška za četkanje zuba pod nadzorom kako bi se spriječilo gutanje. U slučaju unosa fluorida iz drugih izvora posavjetujte se sa stomatologom ili ljekarom.”
34	Heksadecil amonijev fluorid	Cetylamine Hydrofluoride	3151- 59-5	221- 588- 7	proizvodi za usnu duplju	0,15 % računato kao F Kada je pomiješan s drugim fluorovim		Sadrži cetilamin hidrofluorid. Na pastama za zube sa jedinjenjima koji

						jedinjenjima dopuštenim u skladu s ovim Prilogom, ukupna koncentracija fluora ne smije biti veća od 0,15 %.		sadrže 0,1 do 0,15 % fluorida, preračunato kao F, osim ako već nisu označene kao neprikladne za djecu (npr. „samo za odrasle”, mora se navesti sljedeće upozorenje: „Djeca uzrasta od 6 godina i mlađa: upotrijebiti količinu veličine zrna graška za četkanje zuba pod nadzorom kako bi se spriječilo gutanje. U slučaju unosa fluorida iz drugih izvora posavjetujte se sa stomatologom ili ljekarom.”
35	3-(N-heksadecil-N-2-hidroksietilamonio) propilbis (2-hidroksietil) amonijev difluorid	—	—	—	Proizvodi za usnu duplju	0,15 % računato kao F Kada je pomiješan s drugim fluorovim jedinjenjima dopuštenim u skladu s ovim Prilogom, ukupna koncentracija fluora ne smije biti veća od 0,15 %.		Sadrži 3-(N-heksadecil-N-2-hidroksietilamonio) propilbis (2-hidroksietil) amonijev difluorid. Na pastama za zube sa jedinjenjima koji sadrže 0,1 do 0,15 % fluorida, preračunato kao F, osim ako već

								nisu označene kao neprikladne za djecu (npr. „samo za odrasle”, mora se navesti sljedeće upozorenje: „Djeca u dobi od 6 godina i mlađa: upotrijebiti količinu veličine zrna graška za četkanje zuba pod nadzorom kako bi se spriječilo gutanje. U slučaju unosa fluorida iz drugih izvora posavjetujte se sa stomatologom ili ljekarom.”
36	N,N',N'-tris(polioksietilen)-N-heksadecilpropilendiamin dihidrofluorid	—	—	—	proizvodi za usnu duplju	0,15 % računato kao F Kada je pomiješan s drugim fluorovim jedinjenjima dopuštenim u skladu s ovim Prilogom, ukupna koncentracija fluora ne smije biti veća od 0,15 %.		Sadrži N,N',N'-Tris(polioksietilen)-N-heksadecilpropilendiamin dihidrofluorid. Na pastama za zube sa jedinjenjima koji sadrže 0,1 do 0,15 % fluorida, preračunato kao F, osim ako već nisu označene kao neprikladne za djecu (npr. „samo za odrasle”, mora se

								navesti sljedeće upozorenje: „Djeca uzrasta od 6 godina i mlađa: upotrijebiti količinu veličine zrna graška za četkanje zuba pod nadzorom kako bi se spriječilo gutanje. U slučaju unosa fluorida iz drugih izvora posavjetujte se sa stomatologom ili ljekarom.”
37	9-oktadecen-1-amin-hidrofluorid	Octadecenyl-ammonium fluoride	36505-83-6	—	proizvodi za usnu duplju	0,15 % računato kao F Kada je pomiješan s drugim fluorovim jedinjenjima dopuštenim u skladu s ovim Prilogom, ukupna koncentracija fluora ne smije biti veća od 0,15 %.		Sadrži oktadecenil – amonijev fluorid. Na pasta za zube sa jedinjenjima koji sadrže 0,1 do 0,15 % fluorida, preračunato kao F, osim ako već nisu označene kao neprikladne za djecu (npr. „samo za odrasle”, mora se navesti sljedeće upozorenje: „Djeca uzrasta od 6 godina i mlađa: upotrijebiti količinu veličine zrna graška za četkanje zuba pod

								nadzorom kako bi se spriječilo gutanje. U slučaju unosa fluorida iz drugih izvora posavjetujte se sa stomatologom ili ljekarom.”
38	Dinatrijev heksafluorosilikat	Sodium Fluorosilicate	16893 -85-9	240- 934- 8	proizvodi za usnu duplju	0,15 % računato kao F Kada je pomiješan s drugim fluorovim jedinjenjima dopuštenim u skladu s ovim Prilogom, ukupna koncentracija fluora ne smije biti veća od 0,15 %.		Sadrži natrijev fluorosilikat. Na pastama za zube sa jedinjenjima koji sadrže 0,1 do 0,15 % fluorida, preračunato kao F, osim ako već nisu označene kao neprikladne za djecu (npr. „samo za odrasle”, mora se navesti sljedeće upozorenje: „Djeca uzrasta od 6 godina i mlađa: upotrijebiti količinu veličine zrna graška za četkanje zuba pod nadzorom kako bi se spriječilo gutanje. U slučaju unosa fluorida iz drugih izvora posavjetujte se sa

								stomatologom ili ljekarom.”
39	Dikalijum heksafluorosilikat	Potassium Fluorosilicate	16871 -90-2	240- 896- 2	proizvodi za usnu duplju	0,15 % računato kao F Kada je pomiješan s drugim fluorovim jedinjenjima dopuštenim u skladu s ovim Prilogom, ukupna koncentracija fluora ne smije biti veća od 0,15 %.		Sadrži kalijum fluorosilikat. Na pastama za zube sa jedinjenjima koji sadrže 0,1 do 0,15 % fluorida, preračunato kao F, osim ako već nisu označene kao neprikladne za djecu (npr. „samo za odrasle”, mora se navesti sljedeće upozorenje: „Djeca uzrasta od 6 godina i mlađa: upotrijebiti količinu veličine zrna graška za četkanje zuba pod nadzorom kako bi se spriječilo gutanje. U slučaju unosa fluorida iz drugih izvora posavjetujte se sa stomatologom ili ljekarom.”
40	Amonijev heksafluorosilikat	Ammonium Fluorosilicate	16919 -19-0	240- 968- 3	proizvodi za usnu duplju	0,15 % računato kao F Kada je pomiješan s drugim fluorovim		Sadrži amonijev fluorosilikat. Na pastama za zube sa jedinjenjima koji

						jedinjenjima dopuštenim u skladu s ovim Prilogom, ukupna koncentracija fluora ne smije biti veća od 0,15 %.		sadrže 0,1 do 0,15 % fluorida, preračunato kao F, osim ako već nisu označene kao neprikladne za djecu (npr. „samo za odrasle”, mora se navesti sljedeće upozorenje: „Djeca uzrasta od 6 godina i mlađa: upotrijebiti količinu veličine zrna graška za četkanje zuba pod nadzorom kako bi se spriječilo gutanje. U slučaju unosa fluorida iz drugih izvora posavjetujte se sa stomatologom ili ljekarom.”
41	Magnezijev heksafluorosilikat	Magnesium Fluorosilicate	16949-65-8	241-022-2	Proizvodi za usnu duplju	0,15 % računato kao F Kada je pomiješan s drugim fluorovim jedinjenjima dopuštenim u skladu s ovim Prilogom, ukupna koncentracija fluora ne smije biti veća od 0,15 %.		Sadrži magnezijev fluorosilikat. Na pastama za zube sa jedinjenjima koji sadrže 0,1 do 0,15 % fluorida, preračunato kao F, osim ako već nisu označene kao neprikladne za djecu (npr. „samo za odrasle”, mora se

								navesti sljedeće upozorenje: „Djeca uzrasta od 6 godina i mlađa: upotrijebiti količinu veličine zrna graška za četkanje zuba pod nadzorom kako bi se spriječilo gutanje. U slučaju unosa fluorida iz drugih izvora posavjetujte se sa stomatologom ili ljekarom.”
42	1,3-bis(hidroksimetil)imidazolidin-2-tion	Dimethylol ethylene thiourea	15534-95-9	239-579-1	(a) Proizvodi za kosu	(a) 2 %	(a) Ne koristiti u aerosolnim raspršivačima	Sadrži dimetilol etilen tioureu
					(b) Proizvodi za nokte	(b) 2 %	(b) pH < 4	
43	Benzilni alkohol ⁽²³⁾	Benzyl Alcohol	100-51-6	202-859-9			Za namjene različite od sprečavanja razvoja mikroorganizama u proizvodu. Ta namjena mora biti jasna iz načina prezentovanja proizvoda. Prisutnost supstanci navodi se na popisu sastojaka iz člana 19.	

							stava 1. tačke (g) ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
44	6-metilkumarin ⁽²³⁾	6-Methyl Coumarin	92-48-8	202-158-8	Proizvodi za usnu šupljinu	0,003 %	Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: - 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju - 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
45	3-piridin metanol hidrofluorid	Nicomethanol hydrofluoride	62756-44-9	—	proizvodi za usnu duplju	0,15 % računato kao F Kada je pomiješan s drugim fluorovim jedinjenjima		Sadrži nikometanol hidrofluorid. Na pastama za zube sa jedinjenjima koji sadrže 0,1 do 0,15 %

						dopuštenim u skladu s ovim Prilogom, ukupna koncentracija fluora ne smije biti veća od 0,15 %.		fluorida, preračunato kao F, osim ako već nisu označene kao neprikladne za djecu (npr. „samo za odrasle”, mora se navesti sljedeće upozorenje: „Djeca uzrasta od 6 godina i mlađa: upotrijebiti količinu veličine zrna graška za četkanje zuba pod nadzorom kako bi se spriječilo gutanje. U slučaju unosa fluorida iz drugih izvora posavjetujte se sa stomatologom ili ljekarom.”
46	Srebrni nitrat	Silver nitrate	7761-88-8	231-853-9	Samo za bojenje trepavica i obrva	4 %		Sadrži srebrni nitrat U slučaju dodira s očima, odmah isprati
47	Selenov sulfid	Selenium disulphide	7488-56-4	231-303-8	Šamponi protiv peruti	1 %		Sadrži selenov disulfid Izbjegavati dodir s očima ili oštećenom kožom

48	Aluminijev cirkonijev hlorid hidroksid kompleksi $Al_xZr(OH)_yCl_z$ i aluminij cirkonijev hlorid hidroksid kompleksi s glicinom				Sredstva protiv znojenja (antiperspiransi)	20 % (kao bezvodni aluminij cirkonijev hlorid hidroksid) 5,4 % (kao cirkonij)	1. Omjer broja aluminijevih i cirkonijevih atoma mora biti između 2 i 10 2. Omjer broja (Al + Zr) atoma i hlorovih atoma mora biti između 0,9 i 2,1 3. Ne koristiti u aerosolnim raspršivačima	Ne nanositi na nadraženu ili oštećenu kožu
49	Bis(8-hidroksikinolinijev) sulfat	Oxyquinoline sulphate	134-31-6	205-137-1	Stabilizator za vodonik-peroksid u proizvodima za kosu koji se ispiraju	(0,3 % kao baza)		
					Stabilizator za vodonik-peroksid u proizvodima za kosu koji se ne ispiraju	(0,03 % kao baza)		
50	Metanol	Methyl alcohol	67-56-1	200-659-6	Denaturant za etanol i izopropilni alkohol	5 % (kao % etanola i izopropilnog alkohola)		
51		Etidronic acid	2809-21-4		(a) Proizvodi za kosu	1,5 % (kao etidronska kiselina)		

	1-hidroksietiliden-difosfonska (etidronska) kiselina i njene soli			220-552-8	(b) Sapun	0,2 % (kao etidronska kiselina)		
52	1-fenoksipropan-2-ol	Phenoxyisopropanol	770-35-4	212-222-7	Samo za upotrebu u proizvodima koji se ispiraju Ne koristiti u proizvodima za usnu duplju	2 %	Za namjene različite od sprečavanja razvoja mikroorganizama u proizvodu. Ta namjena mora biti jasna iz načina prezentiranja proizvoda	
53	Magnezijev fluorid	Magnesium Fluoride	7783-40-6	231-995-1	proizvodi za usnu duplju	0,15 % računato kao F Kada je pomiješan s drugim fluorovim jedinjenjima dopuštenim u skladu s ovim Prilogom, ukupna koncentracija fluora ne smije biti veća od 0,15 %.		Sadrži magnezijev fluorid. Na pasta za zube sa jedinjenjima koji sadrže 0,1 do 0,15 % fluorida, preračunano kao F, osim ako već nisu označene kao neprikladne za djecu (npr. „samo za odrasle”, mora se navesti sljedeće upozorenje: „Djeca uzrasta od 6 godina i mlađa: upotrijebiti količinu veličine zrna graška za četkanje zuba pod nadzorom kako bi se spriječilo gutanje. U

								slučaju unosa fluorida iz drugih izvora posavjetujte se sa stomatologom ili ljekarom.”
54	Stroncijum hlorid heksahidrat	Strontium chloride	10476-85-4	233-971-6	(a) Proizvodi za usnu duplja	3,5 % (kao stroncijum). Kada je pomiješan s drugim dopuštenim jedinjenjima stroncija, ukupni sadržaj stroncija ne smije biti veći od 3,5 %		Sadrži stroncijev hlorid Ne proporuča se česta upotreba za djecu
					(b) Šamponi i proizvodi za lice	2,1 % (kao stroncijum). Kada je pomiješan s drugim dopuštenim jedinjenjima stroncijuma, ukupni sadržaj stroncijuma ne smije biti veći od 2,1 %		
55	Stroncijev acetat hemihidrat	Strontium acetate	543-94-2	208-854-8	Proizvodi za usnu duplju	3,5 % (kao stroncijuma). Kada je pomiješan s drugim dopuštenim jedinjenjima stroncijuma, ukupni sadržaj stroncijuma		Sadrži stroncijev acetat Ne proporučuje se česta upotreba za djecu

						ne smije biti veći od 3,5 %		
56	Talc: hidrirani magnezijev silikat	Talc	14807-96-6	238-877-9	(a) Praškasti proizvodi namijenjeni za djecu mlađu od 3 godine (b) Ostali proizvodi			(a) Proizvod ne smije doći u dodir s nosom i ustima djeteta
57	Dialkilamidi i dialkanolamidi masnih kiselina					Najveći sadržaj sekundarnog amina: 0,5 %	— Ne koristiti s nitrozirajućim sistemima — Najveći sadržaj sekundarnog amina: 5 % (odnosi se na sirovine) — Najveći sadržaj nitrozamina: 50 µg/kg — Čuvati u posudama bez nitrita	
58	Monoalkilamini, monoalkanolamini i njihove soli					Najveći sadržaj sekundarnog amina: 0,5 %	— Ne koristiti sa nitrozirajućim sistemima. — Najmanja čistoća: 99 %	

							— Najveći sadržaj sekundarnog amina: 0,5 % (odnosi se na sirovine) — Najveći sadržaj nitrozamina: 50 µg/kg — Čuvati u posudama bez nitrita	
59	Trialkilamini, trialkanolamini i njihove soli				(a) Proizvodi koji se ne ispiraju (b) Proizvodi koji se ispiraju	(a) 2,5 %	(a) (b) — Ne koristiti sa nitrozirajućim sistemima. — Najmanja čistoća: 99 % — Najveći sadržaj sekundarnog amina: 0,5 % (odnosi se na sirovine) — Najveći sadržaj nitrozamina: 50 µg/kg	

							— Čuvati u posudama bez nitrita	
60	Stroncijev hidroksid	Strontium hydroxide	18480-07-4	242-367-1	Sredstvo za prilagođavanje pH za depilatore	3,5 % (kao stroncij)	pH ≤ 12,7	Čuvati van domašaja djece Izbjegavati dodir s očima
61	Stroncijev peroksid	Strontium peroxide	1314-18-7	215-224-6	Proizvodi za kosu koji se ispiraju	4,5 % (kao stroncij)	Svi proizvodi moraju ispunjavati zahtjeve u pogledu otpuštanja vodonik-peroksida Profesionalna upotreba	Izbjegavati dodir s očima U slučaju dodira s očima, odmah isprati Samo za profesionalnu upotrebu Koristiti zaštitne rukavice
62	Benzalkonijev hlorid, bromid i saharinat	Benzalkonium bromide	91080-29-4	293-522-5	Proizvodi za kosu koji se ispiraju	3 % (kao benzalkonijev hlorid)	U gotovim proizvodima koncentracije benzalkonijevog hlorida, bromida i saharinata s alkilnim lancem od C ₁₄ ili manjim ne smiju biti veće od 0,1 % (kao benzalkonijev klorid)	Izbjegavati dodir s očima
		Benzalkonium chloride	63449-41-2/6839	264-151-6/26			Za namjene različite od sprečavanja razvoja mikroorganizama u proizvodu. Ta	

			1-01-9- 5/6842919- 4-85-4/27 1/85400- 9-22-9325- 2/28 7- 089- 1			namjena mora biti jasna iz načina prezentovanja proizvoda	
		Benzalkonium saccharinate	68989 -01-5	273- 545- 7			
63	Poliakrilamidi				(a) Proizvodi za tijelo koji se ne uklanjaju	(a) Najveći dopušteni sadržaj akrilamida 0,1 mg/kg	
					(b) Ostali proizvodi	(b) Najveći dopušteni sadržaj akrilamida 0,5 mg/kg	
64	2-benzilideneheptanal	Amyl cinnamal	122- 40-7	204- 541- 5		Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % na proizvodima koji se ne ispiraju	

							— 0,01 % na proizvodima koji se ispiraju	
65	Cinamil alkohol	Cinnamyl alcohol	104-54-1	203-212-3			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % na proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % na proizvodima koji se ispiraju	
66	3,7-dimetil-2,6-oktadienal	Citral	5392-40-5	226-394-6			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju	
	(E)-3,7-dimetilokta-2,6-dienal ⁽²²⁾	Geranial	141-27-5	205-476-5				
	(Z)-3,7-dimetilokta-2,6-dienal ⁽²²⁾	Neral	106-26-3	203-379-2				

							— 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
67	Fenol, 2-metoksi-4-(2-propenil)	Eugenol	97-53-0	202-589-1			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % na proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % na proizvodima koji se ispiraju	
68	7-hidroksicitronelal	Hydroxycitronellal	107-75-5	203-518-7	(a) proizvodi za usnu duplju		(a) (b)	
					(b) ostali proizvodi	(b) 1,0 %	Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima	

							koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju	
69	Fenol, 2-metoksi-4-(1-propenil)	Isoeugenol	97-54-1	202-590-7	(a) proizvodi za usnu duplju	(b) 0,02 %	(a) (b) Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
	(E)-2-metoksi-4-(prop-1-enil)fenol; (trans-izoeugenol)		5932-68-3	227-678-2	(b) ostali proizvodi			
	(Z)-2-metoksi-4-(prop-1-enil)fenol; (cis-izoeugenol)		5912-86-7	227-633-7				
70	2-pentil-3-fenilprop-2-en-1-ol	Amylcinnamyl alcohol	101-85-9	202-982-8			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od:	

							— 0,001 % na proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % na proizvodima koji se ispiraju	
71	Benzil salicilat	Benzyl salicylate	118-58-1	204-262-9			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % na proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % na proizvodima koji se ispiraju	
72	2-propenal, 3-fenil-	Cinnamal	104-55-2	203-213-9			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % na proizvodima	

							koji se ne ispiraju — 0,01 % na proizvodima koji se ispiraju	
73	2H-1-benzopiran-2-on	Coumarin	91-64-5	202-086-7			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % na proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % na proizvodima koji se ispiraju	
74	2,6-oktadien-1-ol, 3,7-dimetil-, (2E)-	Geraniol	106-24-1	203-377-1			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % na proizvodima	

							koji se ne ispiraju — 0,01 % na proizvodima koji se ispiraju	
75	4-metoksibenzil alkohol	Anise alcohol	105- 13-5	203- 273- 6			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % na proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % na proizvodima koji se ispiraju	
76	2-propenska kiselina, 3-fenil-, fenilmetil ester	Benzyl cinnamate	103- 41-3	203- 109- 3			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % na proizvodima	

							koji se ne ispiraju — 0,01 % na proizvodima koji se ispiraju	
77	2,6,10-dodekatrien-1-ol, 3,7,11-trimetil-	Farnesol	4602- 84-0	225- 004- 1			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % na proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % na proizvodima koji se ispiraju	
78	1,6-oktadien-3-ol, 3,7- dimetil-	Linalool	78-70- 6	201- 134- 4			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % na proizvodima	

							koji se ne ispiraju — 0,01 % na proizvodima koji se ispiraju	
79	Benzil benzoat	Benzyl benzoate	120- 51-4	204- 402- 9			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % na proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % na proizvodima koji se ispiraju	
80	Citronelol/ (±) 3,7-dimetil-6-okten-1-ol	Citronellol	106- 22-9/ 26489 -01-0	203- 375- 0/ 247- 737- 6			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od:	
	(3R)-3,7-dimetilokt-6-en-1-ol		1117- 61-9	214- 250- 5				

	(3S)-3,7-dimetilokt-6-en-1-ol		7540-51-4	231-415-7			— 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
81	2- benzilidenoktanal	Hexyl cinnamal	101-86-0	202-983-3			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % na proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % na proizvodima koji se ispiraju	
82	1-metil-4-prop-1-en-2-il-cikloheksen; dl-limonen (racemični); dipenten ⁽²²⁾	Limonene	138-86-3/ 7705-14-8	205-341-0/ 231-732-0			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je	

	(<i>R</i>)- <i>p</i> -menta-1,8-dien; (d-limonen)		5989-27-5	227-813-5			koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju. Vrijednost peroksida za svaku supstancu mora biti manja od 20 mmol/L. ⁽⁴⁾	
	(<i>S</i>)- <i>p</i> -menta-1,8-dien; (l-limonen) ⁽²²⁾		5989-54-8	227-815-6				
83	Metil okt-2-inoat; Metil heptine karbonat	Methyl 2-octynoate	111-12-6	203-836-6	(a) proizvodi za usnu duplju (b) ostali proizvodi	(b) 0,01 % kada se koristi samostalno kada je prisutan u kombinaciji s metil oktin karbonatom, razina kombinacije konačnog proizvoda ne smije biti veća od 0,01 % (od čega metil oktin karbonat ne smije iznositi više od 0,002 %	(a) (b) Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju	

84	3-metil-4-(2,6,6-trimetil-2-cikloheksen-1-il)-3-buten-2-on	alpha-Isomethyl ionone	127-51-5	204-846-3			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % na proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % na proizvodima koji se ispiraju	
85	Evernia prunastri ekstrakt (lišaj na kori hrasta)	Evernia prunastri extract	90028-68-5	289-861-3			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % na proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % na proizvodima koji se ispiraju	

86	Evernia furfuracea L. ekstrakt (lišaj na kori bora i jele)	Evernia furfuracea extract	90028 -67-4	289- 860- 8			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % na proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % na proizvodima koji se ispiraju	
87	2,4-pirimidindiamin, 3- oksid	Diaminopyrimidine oxide	74638 -76-9	—	Proizvodi za kosu	1,5 %		
88	Dibenzoil peroksid	Benzoyl peroxide	94-36- 0	202- 327- 6	Proizvodi za vještačke nokte	0,7 % (nakon pripreme za upotrebu)	Profesionalna upotreba	Samo za profesionalnu upotrebu Izbjegavati dodir s kožom Pažljivo pročitati upustvo za upotrebu
89	Hidrokinon metil eter/Mekinol	p-Hydroxyanisol	150- 76-5	205- 769- 8	Pripravci za umjetne nokte	0,02 % (nakon pripreme za uporabu)	Profesionalna upotreba	Samo za profesionalnu upotrebu Izbjegavati dodir s kožom Pažljivo pročitati upustva za upotrebu

90	5-terc-butil-2,4,6-trinitro-m-ksilen	Musk xylene	81-15-2	201-329-4	Svi kozmetički proizvodi, osim proizvoda za usnu duplju	(a) 1,0 % u finoj parfumeriji (b) 0,4 % u toaletnim vodicama (c) 0,03 % u ostalim proizvodima		
91	4'-tert-butil-2',6'-dimetil-3',5'-dinitroacetofenon	Musk ketone	81-14-1	201-328-9	Svi kozmetički proizvodi, uz iznimku proizvoda za usnu duplju	(a) 1,4 % u finoj parfumeriji (b) 0,56 % u toaletnim vodicama (c) 0,042 % u ostalim proizvodima		
92	Benzojeva kisjelina, 2-hidroksi	Salicylic acid	69-72-7	200-712-3	(a) Proizvodi za kosu koji se ispiraju (b) Drugi proizvodi, osim losiona za tijelo, sjenila za oči, maskare, tuša za oči, ruža za usne, roll-on dezodoransa (c) Losion za tijelo, sjenilo za oči, maskara, tuš za oči, ruž za	(a) 3,0 % (b) 2,0 % (c) 0,5 %	(a) (b) (c) Ne koristiti u proizvodima za djecu mlađu od tri godine. Ne koristiti u primjenama koje udisanjem mogu dovesti do izloženosti pluća krajnjeg korisnika. Ne upotrebljavati u oralnim proizvodima. Za namjene različite od sprečavanja razvoja mikroorganizama u proizvodu. Ta namjena mora biti jasna iz načina	(a) (b) (c) Ne upotrebljavati za djecu mlađu od tri godine ⁽⁴⁾

					usne, roll-on dezodorans		predstavljanja proizvoda. Ti nivoi obuhvataju svaku upotrebu salicilne kisjeline.	
93	Anorganski sulfiti i bisulfiti				(a) Oksidativn e boje za kosu	(a) 0,67 % (kao slobodni SO ₂)	Za namjene različite od sprečavanja razvoja mikroorganizama u proizvodu. Ta namjena mora biti jasna iz načina predstavljanja proizvoda	
					(b) Proizvodi za ispravljanje kose	(b) 6,7 % (kao slobodni SO ₂)		
					(c) Proizvodi za samopotamnji vanje lica	(c) 0,45 % (kao slobodni SO ₂)		
					(d) Ostali proizvodi za samopotamnji vanje	(d) 0,40 % (kao slobodni SO ₂)		
94	1-(4-klorofenil)-3-(3,4- diklorofenil) urea	Triclocarban	101- 20-2	202- 924- 1	Proizvodi koji se ispiraju	1,5 %	Kriteriji čistoće: 3,3',4,4'- tetrakloroazobenzen ≤ 1 ppm 3,3',4,4'- tetrakloroazoksibenz en ≤ 1 ppm Za namjene različite od sprečavanja razvoja mikroorganizama u proizvodu. Ta	

							namjena mora biti jasna iz načina predstavljanja proizvoda	
95	1,2-dimetoksi-4-(2-propenil)-benzen	Methyl eugenol	93-15-2	202-223-0	Fina parfumerija	0,01 %		
					Toaletne vodice	0,004 %		
					Mirisne kreme	0,002 %		
					Ostali proizvodi koji se ne uklanjaju i proizvodi za usnu duplju	0,0002 %		
					Proizvodi koji se ispiraju	0,001 %		
96	Ulje i ekstrakt <i>Abies alba</i>	Abies Alba Cone Oil; Abies Alba Cone Extract; Abies Alba Leaf Oil; Abies Alba Leaf Cera; Abies Alba Needle Extract; Abies Alba Needle Oil	90028-76-5	289-870-2			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽⁵⁾	

97	Ulje i ekstrakt <i>Abies pectinata</i>	Abies Pectinata Oil; Abies Pectinata Leaf Extract; Abies Pectinata Needle Extract Abies Pectinata Needle Oil	92128-34-2	295-728-0			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽⁵⁾	
98	Ulje i ekstrakt <i>Abies sibirica</i>	Abies Sibirica Oil; Abies Sibirica Needle Extract Abies Sibirica Needle Oil	91697-89-1	294-351-9			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽⁵⁾	
99	Ulje i ekstrakt <i>Abies balsamea</i>	Abies Balsamea Needle Oil; Abies Balsamea Needle Extract Abies Balsamea Resin; Abies Balsamea Extract Abies Balsamea Balsam Extract	85085-34-3	285-364-0			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽⁵⁾	
100	Ulje i ekstrakt <i>Pinus mugo pumilio</i>	Pinus Mugo Pumilio Twig Leaf Extract; Pinus Mugo Pumilio Twig Leaf Oil	90082-73-8	290-164-1			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽⁵⁾	
101	Ulje i ekstrakt lista i grane <i>Pinus mugo</i> ⁽²³⁾	Pinus Mugo Leaf Oil; Pinus Mugo Twig	90082-72-7	290-163-6			Prisutnost supstanci navodi se kao Pinus Mugo na popisu	

		Leaf Extract; Pinus Mugo Twig Oil					sastojaka iz člana 19. stava 1. tačke (g) ako je koncentracija supstanci veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju. Vrijednost peroksida mora biti manja od 10 mmola/L. ⁽⁵⁾	
102	Ulje i ekstrakt <i>Pinus sylvestris</i>	Pinus Sylvestris Oil; Pinus Sylvestris Leaf extract; Pinus Sylvestris Leaf Oil; Pinus Sylvestris Leaf Water; Pinus Sylvestris Cone Extract; Pinus Sylvestris Bark Extract; Pinus Sylvestris Bud Extract Pinus Sylvestris Twig Leaf Extract	84012-35-1	281-679-2			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽⁵⁾	

		Pinus Sylvestris Twig Leaf Extract						
103	Ulje i ekstrakt <i>Pinus nigra</i>	Pinus Nigra Bud/Needle Extract Pinus Mugo Twig Leaf Extract Pinus Nigra Twig Leaf Oil	90082 -74-9	290- 165- 7			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽⁵⁾	
104	Ulje i ekstrakt <i>Pinus palustris</i>	Pinus Palustris Leaf Extract; Pinus Palustris Oil Pinus Mugo Twig Leaf Extract Pinus Sylvestris Twig Leaf Extract	97435 -14- 8/8002 -09-3	306- 895- 7/—			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽⁵⁾	
105	Ulje i ekstrakt <i>Pinus pinaster</i>	Pinus Pinaster Twig Leaf Oil; Pinus Pinaster Twig Leaf Extract	90082 -75-0	290- 166- 2			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽⁵⁾	
106	Ulje i ekstrakt lista i grane <i>Pinus pumila</i> ⁽²³⁾	Pinus Pumila Needle Extract; Pinus Pumila Twig Leaf Extract; Pinus Pumila Twig Leaf Oil	97676 -05-6	307- 681- 6			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima	

							koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju. Vrijednost peroksida mora biti manja od 10 mmola/L. ⁽⁵⁾	
107	Ulje i ekstrakt <i>Pinus species</i>	Pinus Strobis Bark Extract; Pinus Strobis Cone Extract; Pinus Strobis Twig Oil Pinus Species Twig Leaf Extract Pinus Species Twig Leaf Oil	94266 -48-5	304- 455- 9			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽⁵⁾	
108	Ulje i ekstrakt <i>Pinus cembra</i>	Pinus Pumila Twig Leaf Oil Pinus Cembra Twig Leaf Extract	92202 -04-5	296- 036- 1			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽⁵⁾	
109	Acetilirani ekstrakt <i>Pinus cembra</i>	Pinus Cembra Twig Leaf Extract	94334 -26-6	305- 102- 1			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽⁵⁾	
110	Ulje i ekstrakt <i>Picea mariana</i>	Picea Mariana Leaf Extract; Picea Mariana Leaf Oil	91722 -19-9	294- 420- 3			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽⁵⁾	

111	Ulje i ekstrakt <i>Thuja occidentalis</i>	Thuja Occidentalis Bark Extract; Thuja Occidentalis Leaf; Thuja Occidentalis Leaf Extract; Thuja Occidentalis Leaf Oil; Thuja Occidentalis Stem Extract; Thuja Occidentalis Stem Oil; Thuja Occidentalis Root Extract	90131-58-1	290-370-1			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽⁵⁾	
112	3-carene; 3,7,7-trimetilbiciklo[4.1.0]hept-3-en (izodipren)		13466-78-9	236-719-3			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽⁵⁾	
113	Ulje i ekstrakt <i>Cedrus atlantica</i> ⁽²³⁾	Cedrus Atlantica Bark Extract; Cedrus Atlantica Bark Oil; Cedrus Atlantica Bark Water; Cedrus Atlantica Leaf Extract; Cedrus Atlantica Wood Extract; Cedrus Atlantica Wood Oil	92201-55-3/ 8023-85-6	295-985-9/ —			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju	

							— 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju. Vrijednost peroksida mora biti manja od 10 mmola/L. ⁽⁵⁾	
114	Ulje i ekstrakt <i>Cupressus sempervirens</i>	Cupressus Sempervirens Leaf Oil; Cupressus Sempervirens Bark Extract; Cupressus Sempervirens Cone Extract; Cupressus Sempervirens Fruit Extract; Cupressus Sempervirens Leaf Extract; Cupressus Sempervirens Leaf/Nut/Stem Oil; Cupressus Sempervirens Leaf Extract; Cupressus Sempervirens Leaf Water;	84696-07-1	283-626-9			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽⁵⁾	

		Cupressus Sempervirens Seed Extract; Cupressus Sempervirens Oil						
115	Terpentinova guma (<i>Pinus</i> spp.); Terpentinovo ulje i rektificirano ulje; Terpentin, parni destilat (<i>Pinus</i> spp.) ⁽²³⁾	Turpentine	9005- 90-7; 8006- 64-2; 8052- 14-0	232- 688- 5; 232- 350- 7; —			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju. Vrijednost peroksida za svaku supstancu mora biti manja od 10 mmola/L. ⁽⁵⁾	
116	Terpene alcohols acetates	Terpene alcohols acetates	69103 -01-1	273- 868- 3			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽⁵⁾	
117	Terpene hydrocarbons	Terpene hydrocarbons	68956 -56-9	273- 309- 3			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽¹⁵⁾	

118	Terpeni i terpenoidi osim limonena (d-, l-, i dl-izomeri) navedeni pod referentnim brojevima 88, 167 i 168 ovog Priloga III.	Terpeni i terpenoidi	65996-98-7	266-034-5			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽⁵⁾	
119	Terpeni i terpenoidi		68917-63-5	272-842-9			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽⁵⁾	
120	<i>p</i> -menta-1,3-dien ⁽²³⁾	Alpha-Terpinene	99-86-5	202-795-1			Prisutnost supstanci navodi se na popisu sastojaka iz člana 19. stava 1. tačke (g) ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju. Vrijednost peroksida mora biti manja od 10 mmola/L. ⁽⁵⁾	
121	gamma-terpinen; <i>p</i> -menta-1,4-dien	gamma-Terpinene	99-85-4	202-794-6			vrijednost peroksida manja od 10 mmola/L ⁽¹⁵⁾	

122	<i>p</i> -menta-1,4(8)-dien ⁽²³⁾	Terpinolene	586-62-9	209-578-0			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju. Vrijednost peroksida mora biti manja od 10 mmola/L. ⁽⁵⁾	
123	1,1,2,3,3,6-heksametilindan-5-il metil keton	Acetyl Hexamethyl indan	15323-35-0	239-360-0	(a) Proizvodi koji se ne ispiraju (b) Proizvodi koji se ispiraju	(a) 2 %		
124	Alilbutirat; 2-propenil butanoate	alilbutirat	2051-78-7	218-129-8			Nivo slobodnog alilnog alkohola u estru mora biti manji od 0,1 %.	
125	Alil cinamat; 2-propenil 3-fenil-2-propenoat	Allyl cinnamate	1866-31-5	217-477-8			Nivo slobodnog alilnog alkohola u	

							esteru mora biti manja od 0,1 %	
126	Alil cikloheksilacetat; 2-propenil cikloheksan acetat	Allyl cyclohexylacetate	4728-82-9	225-230-0			Nivo slobodnog alilnog alkohola u esteru mora biti manja od 0,1 %	
127	Alil cikloheksilpropionat; 2-propenil 3-cikloheksanpropanoat acetat	Allyl cyclohexylpropionate	2705-87-5	220-292-5			Nivo slobodnog alilnog alkohola u esteru mora biti manja od 0,1 %	
128	Alil heptanoat; 2-propenil heptanoat	Allyl heptanoate	142-19-8	205-527-1			Nivo slobodnog alilnog alkohola u esteru mora biti manja od 0,1 %	
129	Alil heksanoat	Allyl Caproate	123-68-2	204-642-4			Nivo slobodnog alilnog alkohola u esteru mora biti manja od 0,1 %	
130	Alil izovalerat; 2-propenil 3-metilbutanoat	Allyl isovalerate	2835-39-4	220-609-7			Nivo slobodnog alilnog alkohola u esteru mora biti manja od 0,1 %	
131	Alil oktanoat; 2-alil kaprilat	Allyl octanoate	4230-97-1	224-184-9			Nivo slobodnog alilnog alkohola u esteru mora biti manja od 0,1 %	
132	Alil fenoksiacetat; 2-propenil fenoksiacetat	Allyl phenoxyacetate	7493-74-5	231-335-2			Nivo slobodnog alilnog alkohola u esteru mora biti manja od 0,1 %	

133	Alil fenilacetat; 2-propenil benzeneacetat	Allyl phenylacetate	1797-74-6	217-281-2			Nivo slobodnog alilnog alkohola u esteru mora biti manja od 0,1 %	
134	Allyl 3,5,5-trimetilheksanoate	Allyl 3,5,5-trimethylhexanoate	71500-37-3	275-536-3			Nivo slobodnog alilnog alkohola u esteru mora biti manja od 0,1 %	
135	Alil cicloheksiloksiacetate	Allyl cyclohexyloxyacetate	68901-15-5	272-657-3			Nivo slobodnog alilnog alkohola u esteru mora biti manja od 0,1 %	
136	Alil izoamiloksiacetat	Isoamyl Allylglycolate	67634-00-8	266-803-5			Nivo slobodnog alilnog alkohola u esteru mora biti manja od 0,1 %	
137	Allyl 2-metilbutoksiacetate	Allyl 2-methylbutoxyacetate	67634-01-9	266-804-0			Nivo slobodnog alilnog alkohola u esteru mora biti manja od 0,1 %	
138	Alil nonanoat	Alil nonanoat	7493-72-3	231-334-7			Nivo slobodnog alilnog alkohola u esteru mora biti manja od 0,1 %	
139	Alil propionate	Allyl propionate	2408-20-0	219-307-8			Nivo slobodnog alilnog alkohola u esteru mora biti manja od 0,1 %	

140	Alil trimetilheksanoate	Allyl trimethylhexanoate	68132-80-9	268-648-9			Nivo slobodnog alilnog alkohola u esteru mora biti manja od 0,1 %	
140a	Alil fenetil eter	Allyl phenethyl ether	14289-65-7	238-212-2			Nivo slobodnog alilnog alkohola u eteru mora biti manja od 0,1 %	
141	Alil heptin karbonat (alil okt-2-inoat)	Allyl heptine carbonate	73157-43-4	277-303-1		0,002 %	Ovaj se materijal ne smije koristiti u kombinaciji s bilo kojim esterom 2-alkinoc kiseline (npr. metil heptin karbonatom).	
142	Amilciklopentenon; 2-pentilciklopent-2-en-1-on	Amylcyclopentenone	25564-22-1	247-104-4		0,1 %		
143	<i>Myroxylon balsamum</i> var. <i>pereirae</i> ; ekstrakti i destilati; balzamsko ulje Peru, koncentrat i anhidrol (balzamsko ulje Peru) ⁽²³⁾	Myroxylon Balsamum Pereirae Balsam Extract; Myroxylon Balsamum Pereirae Balsam Oil; Myroxylon Pereirae Oil; Myroxylon Pereirae Resin Extract; Myroxylon Pereirae Resin	8007-00-9	232-352-8		0,4 %	Prisutnost supstanci navodi se kao Myroxylon Pereirae Oil/Extract na popisu sastojaka iz člana 19. stava 1. tačke (g) ako je koncentracija supstanci veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju	

							— 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
144	4-tert.-butilfenilhirokinamaldehyd; 3-(4-tert-butilfenil)propionaldehyd	4-tert.-Butyldihydrocinnamaldehyde	18127-01-0	242-016-2		0,6 %		
145	Ulje i ekstrakt <i>Cuminum cyminum</i>	Ulje i ekstrakt <i>Cuminum cyminum</i>	84775-51-9	283-881-6	(a) proizvodi koji se ne ispiru	(a) 0,4 % kuminovo ulje		
		Ulje i ekstrakt <i>Cuminum cyminum</i> Ulje i ekstrakt <i>Cuminum cyminum</i> Ulje i ekstrakt <i>Cuminum cyminum</i> Ulje i ekstrakt <i>Cuminum cyminum</i>			(b) proizvodi koji se ispiru			
146	1-(2,6,6-trimetil-2-cikloheksen-1-il)-2-buten-1-on ⁽⁶⁾ ⁽²³⁾	Alpha-Damascone; cis-Rose ketone 1	43052-87-5/ 23726-94-5	—/ 245-845-8	(a) proizvodi za usnu šupljinu (b) ostali proizvodi	(b) 0,02 %	(a) (b) Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima	
		trans-Rose ketone 1	24720-09-0	246-430-4				
	1-(2,6,6-trimetilcikloheksa-1,3-dien-1-il)-2-buten-1-on ⁽⁶⁾ ⁽²³⁾	Rose ketone 4 (Damascone)	23696-85-7	245-833-2				

	1-(2,6,6-trimetil-3-cikloheksen- 1-il)-2-buten-1-on ⁽⁶⁾ ⁽²³⁾	Rose ketone 3 (delta-Damascone)	57378-68-4	260-709-8			koji se ne ispiru — 0,01 % u proizvodima koji se ispiru.	
		trans-Rose ketone 3	71048-82-3	275-156-8				
	(Z)-1-(2,6,6-trimetil-1-cikloheksen-1-il)-2-buten-1-on ⁽⁶⁾ ⁽²³⁾	cis-Rose ketone 2 (cis-beta-Damascone)	23726-92-3	245-843-7				
	(E)-1-(2,6,6-trimetil-1-cikloheksen-1-il)-2-buten-1-on ⁽⁶⁾ ⁽²³⁾	trans-Rose ketone 2 (trans-beta-Damascone)	23726-91-2	245-842-1				
147	trans-Rose keton-5 ⁽⁶⁾ ; (E)-1-(2,4,4-trimetil-2-cikloheksen-1-il)-2-buten-1-on (izodamaskon)	trans-Rose ketone-5	39872-57-6	254-663-8		0,02 %		
148	Rose keton-5 ⁽⁶⁾ ; 1-(2,4,4-trimetil-2-cikloheksen-1-il)-2-buten-1-on	Rose ketone-5	33673-71-1	251-632-0		0,02 %		
149	trans-2-heksenal	trans-2-hexenal	6728-26-3	229-778-1	(a) proizvodi za usnu šupljinu			
				(b) ostali proizvodi	(b) 0,002 %			
150	p-menta-1,8-dien-7-al	Perillaldehyde	2111-75-3	218-302-8	(a) proizvodi za usnu šupljinu			

					(b) ostali proizvodi	(b) 0,1 %		
151	Isobergamat; mentadien-7-metil format	Isobergamate	68683-20-5	272-066-0		0,1 %		
152	Metoksi diciklopentadien karboksialdehid; octahidro-5-metoksy-4,7-metano-1H-inden-2-karboksaldehid	Scentenal	86803-90-9	—		0,5 %		
153	3-methylnon-2-enenitrile	3-Methylnon-2-enenitrile	53153-66-5	258-398-9		0,2 %		
154	metil-oktin karbonat; metil non-2-inoat	Methyl octine carbonate	111-80-8	203-909-2	(a) proizvodi za usnu duplju			
					(b) ostali proizvodi	(b) 0,002 % kada se koristi samostalno Kada je prisutan u kombinaciji s metil heptin karbonatom, nivo kombinacije konačnog proizvoda ne smije biti veća od 0,01 % (od čega metil oktin karbonat ne smije iznositi više od 0,002 %		
155	Amilvinilkarbinil acetat; 1-okten-3-il acetat	Amylvinylcarbinyll acetate	2442-10-6		(a) proizvodi za usnu duplju			

				219-474-7	(b) ostali proizvodi	(b) 0,3 %		
156	3-propiliden-1(3H)-izobenzofuranon; 3-propilidenftalid ⁽²³⁾	3-propilidenftalid	17369-59-4	241-402-8	(a) proizvodi za usnu duplju (b) ostali proizvodi	(b) 0,01 %	(a) Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
157	Izociklogeraniol; 2,4,6-trimetil-3-cikloheksen-1-metanol	Isocyclogeraniol	68527-77-5	271-282-2		0,5 %		
158	2-heksilidene ciklopentanone	2-Hexylidene cyclopentanone	17373-89-6	241-411-7	(a) proizvodi za usnu duplju			
					(b) ostali proizvodi	(b) 0,06 %		
159	Metil heptadienon; 6-metil-3,5-heptadien-2-on	Methyl heptadienone	1604-28-0		(a) proizvodi za usnu duplju			

				216-507-7	(b) ostali proizvodi	(b) 0,002 %		
160	p-metilhidrocinamik aldehyd; kresilpropional	p-methylhydrocinnamic aldehyde	5406-12-2	226-460-4		0,2 %		
161	Ulje i ekstrakt <i>Liquidambar orientalis</i> (styrax)	Liquidambar Orientalis Resin Extract; Liquidambar Orientalis Balsam Extract; Liquidambar Orientalis Balsam Oil	94891-27-7	305-627-6		0,6 %		
162	Ulje i ekstrakt <i>Liquidambar styraciflua</i> (styrax)	Liquidambar Styraciflua Oil; Liquidambar Styraciflua Balsam Extract; Liquidambar Styraciflua Balsam Oil	8046-19-3 94891-28-8	232-458-4 305-628-1		0,6 %		
163	1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,6,8,8-heksametil-2-naftil)etan-1-on (AHTN)	Acetyl hexamethyl tetralin	21145-77-7/1506-02-1	244-240-6/216-133-4	Svi kozmetički proizvodi, osim proizvoda za usnu duplju.	(a) proizvodi koji se ne ispiraju: 0,1 % osim: hidroalkoholni proizvodi: 1 %		

						fina parfumerija: 2,5 % mirisne kreme: 0,5 % (b) proizvodi koji se ispiraju: 0,2 %		
164	<i>Commiphora erythrea</i> Engler var. <i>glabrescens</i> Engler ekstrakt gume i ulje	Opoponax oil	93686 -00-1	297- 649- 7		0,6 %		
165	Smola <i>Opopanax chironium</i>		93384 -32-8			0,6 %		
166	Benzen, metil-	Toluene	108- 88-3	203- 625- 9	proizvodi za nokte	25 %		Čuvati van domašaja djece. Samo za upotrebu kod odraslih osoba.
167	2,2'-oksidietanol Dietilen-glikol (DEG)	Diethylene glycol	111- 46-6	203- 872- 2	kao tragovi u sastojcima	0,1 %		
168	Dietilen glikol monobutil eter	Butoxydiglycol	112- 34-5	203- 961- 6	rastvarač u proizvodima za bojenje kose	9 %	ne koristi se u aerosolnim raspršivačima	
169	Etilen glikol monobutil eter (EGBE)	Butoxyethanol	111- 76-2	203- 905- 0	(a) rastvarač u oksidativnim proizvodima za bojenje kose	(a) 4,0 %	(a) (b) ne koristi se u aerosolnim raspršivačima	

					(b) rastvarač u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	(b) 2,0 %		
170	Trinatrijev 5-hidroksi-1-(4-sulfofenil)-4-(4-sulfofenilazo) pirazol-3-karboksilat i aluminijev lak (?) (CI 19140)	Acid Yellow 23; Acid Yellow 23 Aluminum lake	1934-21-0/12225-21-75-428-9	217-699-5/235-428-9	supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	0,5 %		
171	Benzen-metanaminij, N-etil-N-[4-[[4-[etil-[(3-sulfofenil)-metil]-amino]-fenil](2-sulfofenil)metilen)-2,5-cikloheksadien-1-iliden)-3-sulfo-, unutarnje soli, dinatrijeva sol i njegove amonijeve i aluminijeve soli (?); (CI 42090)	Acid Blue 9; Acid Blue 9 Ammonium Salt; Acid Blue 9 Aluminum Lake	3844-45-9/2650-18-2/68921-42-6	223-339-8/220-168-0/272-939-6	supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	0,5 %		
172	Dinatrijev 6-hidroksi-5-[(2-metoksi-4-sulfonato-m-tolil)azo] naftalen-2-sulfonat (?)	Curry Red	25956-17-6	247-368-0	supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	0,4 %		

173	Trinatrijev 1-(1-naftilazo)-2-hidrooksinaftalen-4',6,8-trisulfonat i aluminijev lak ⁽⁷⁾ ; (CI 16255)	Acid Red 18; Acid Red 18 Aluminum Lake	2611-82-7/12227-64-4	220-036-2/235-438-3	supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	0,5 %		
174	Hidrogen-3,6-bis(dietilamino)-9-(2,4-disulfonatfenil)ksanti-lij, natrijeva sol ⁽⁷⁾ (CI 45100)	Acid Red 52	3520-42-1	222-529-8	(a) supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		(a) nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 1,5 %	(a) Otisnuti na etiketu: omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže „crne kane“ mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme,
					(b) supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	(b) 0,6 %		

								— ste ikada imali neakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od „crne kane”.
175	Glioksal	Glyoxal	107-22-2	203-474-9		100 mg/kg		
176	Natrijev 1-amino-4-(cikloheksilamino)-9,10-dihidro-9,10-dioksoantracen-2-sulfonat ⁽⁷⁾ (CI 62045)	Acid Blue 62	4368-56-3	224-460-9;	supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	0,5 %	— ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — najveći dopušteni sadržaj nitrozamina 50 µg/kg — čuvati u posudama bez nitrita	
177	Verbena koncentrat ⁽²³⁾ ⁽²⁴⁾	<i>Lippia citriodora</i> absolute	8024-12-2/ 85116-63-8	— 285-515-0		0,2 %	Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od:	

							— 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
178	Etil-N-alfa-dodekanoil-L-arginat hidroklorid	Ethyl Lauroyl Arginate HCl	60372-77-2	434-630-6	(a) sapun (b) šamponi protiv peruti (c) dezodoransi, koji nisu u obliku s raspršivačem	0,8 %	za druge namjene osim onih za sprečavanje razvoja mikroorganizama u proizvodu Svrha mora biti jasna iz opisa proizvoda.	
179	2,2'-[(4-aminofenil)imino]bis(etanol) sulfat	N,N-bis(2-Hydroxyethyl)-p-Phenylenediamine Sulfate	54381-16-7	259-134-5	supstance za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		Nakon miješanja u oksidativnim uslovima, najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 2,5 % (izračunan kao sulfat) — Ne koristiti u nitrozirajućim sistemima. — Najveći sadržaj nitrozamina: 50 µg/kg	Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati teške alergijske reakcije. Pročitajte i slijedite uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže od 'crne kane' mogu

							— Čuvati u posudama bez nitrita	povećati rizik od alergijske reakcije. Nemojte bojiti kosu ako: — na licu imate osip ili imate osjetljivu, iziritiranu ili oštećenu kožu glave, — ste ikada imali alergijsku reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali alergijsku reakciju na privremenu tetovažu od 'crne kane'."
180	1,3-benzendiol, 4-hloro-	4-Chlororesorcinol	95-88-5	202-462-0	Supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		Nakon miješanja u oksidativnim uslovima, najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 2,5 %	Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati teške alergijske reakcije. Pročitajte i slijedite uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za

								upotrebu kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Nemojte bojiti kosu ako: — na licu imate osip ili imate osjetljivu, iziritiranu ili oštećenu kožu glave, — ste ikada imali alergijsku reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali alergijsku reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'.”
181	2,4,5,6-tetraaminopirimidin sulfat	Tetraaminopyrimidine Sulfate	5392-28-9	226-393-0	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		(a) (c) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ili trepavice ne smije	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje.

						prelaziti 3,4 % (izračunata kao sulfat)	„Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije.
					(b) Supstanca za bojenje kose u neoksidativni m bojilima za kosu	(b) 3,4 % (izračunata kao sulfat)	Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina.
					(c) Proizvodi namijenjeni bojenju trepavica	(c) Profesionalna upotreba	Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu

								tetovažu od ,crne kane’.” (c) Od 3. marta 2018., na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Ovaj proizvod može izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i pridržavati se uputa.“ Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Trepavice se ne smiju bojiti ako: — potrošač ima osip na licu ili ima osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — je potrošač imao bilo kakvu reakciju nakon bojenja

							kose ili trepavica, — je potrošač u prošlosti imao reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’. Samo za profesionalnu upotrebu. U slučaju dodira s očima, odmah isprati.”
182	Fenol, 2-hloro-6-(etilamino)-4-nitro-	2-Chloro-6-ethylamino-4-nitrophenol	131657-78-8	411-440-1	(a) supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose	(a) nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 1,5 %	(a) Otisnuti na etiketu: omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije.
					(b) supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	(b) 3,0 %	Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže ,crne kane’ mogu

							— čuvati u posudama bez nitrita	povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: - imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, - ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, - ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od „crne kane.”
183	Vidjeti 207							
184	6-metoksi-N2-metil-2,3-piridindiamin hidroklorid i sol dihidroklorida ⁽¹⁷⁾	6-Methoxy-2-Methylamino-3-Aminopyridine HCl	90817-34-8 / 280-83732-72-3	- / 622-9	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		Za (a) i (c): Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na trepavice ne smije prelaziti 0,68 % izračunata kao slobodna baza (1,0 % kao dihidroklorid).	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže

							od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’.”	
					(b) Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	(b) 0,68 % kao slobodna baza (1,0 % kao dihidroklorid)	Za (a), (b) i (c): — Ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — Najveći sadržaj nitrozamina: 50 µg /kg	(b) Može izazvati alergijsku reakciju

							— Čuvati u posudama bez nitrita	
					(c) Proizvodi namijenjeni bojenju trepavica		(b) Samo za profesionalnu upotrebu.	(c) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Samo za profesionalnu upotrebu. Ovaj proizvod može izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Trepavice se ne smiju bojiti ako: — potrošač na licu ima osip ili ima osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — je potrošač imao bilo kakvu reakciju nakon bojenja

								kose ili trepavica, — je potrošač u prošlosti imao reakciju na privremenu tetovažu od „crne kane”. U slučaju dodira s očima, odmah isprati.”
185	2,3-dihidro-1H-indol-5,6-diol i njegova hidrobromidna so ⁽⁷⁾	Dihydroxy indoline Dihydroxy indoline HBr	29539-03-5/138937-28-7	— /421-170-6	supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	2,0 %		Može izazvati alergijsku reakciju.
186	Vidjeti 200							
187	3-(2-hidroksietil)-p-fenilendiamonijev sulfat	Hydroxyethyl-p-Phenylenediamine Sulfate	93841-25-9	298-995-1	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojilima za kosu (b) Proizvodi namijenjeni		(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima, najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 2,0 % (izračunata kao sulfat) (b) Nakon miješanja u oksidativnim	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti upustva.

					bojenju trepavica	uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na trepavice ne smije biti veća od 1,75 % (izračunata kao slobodna baza) (b) Profesionalna upotreba	Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'. (b) Na deklaraciji mora biti navedeno: omjer za miješanje. „Ovaj proizvod može izazvati jake

							alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Trepavice se ne smiju bojiti ako: — potrošač ima osip na licu ili ima osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — je potrošač imao bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose ili trepavica, — je potrošač u prošlosti imao reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'.

								Samo za profesionalnu upotrebu. U slučaju dodira s očima, odmah isprati.”
188	1H-indol-5,6-diol	Dihydroxyindole	3131-52-0	412-130-9	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose (b) Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	(b) 0,5 %	(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima, najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 0,5 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. Za (a) i (b): „Boje za kosu mogu izazvati teške alergijske reakcije. Pročitajte i slijedite uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Nemojte bojiti kosu ako: - na licu imate osip ili imate osjetljivu,

							iziritiranu ili oštećenu kožu glave, - ste ikada imali alergijsku reakciju nakon bojenja kose, - ste u prošlosti imali alergijsku reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’.”
189	5-amino-4-hloro-2-metilfenol hidroklorid	5-Amino-4-Chloro-o-Cresol HCl	11010-2-85-7		Supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose	Nakon miješanja u oksidativnim uslovima, najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 1,5 % (izračunat kao hidrohlorid)	Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati teške alergijske reakcije. Pročitajte i slijedite uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije.

								Nemojte bojiti kosu ako: — na licu imate osip ili imate osjetljivu, iziritiranu ili oštećenu kožu glave, — ste ikada imali alergijsku reakciju nakon bojenja kose, - ste u prošlosti imali alergijsku reakciju na privremenu tetovažu od „crne kane”.
190	1H-indol-6-ol	6-Hydroxyindole	2380-86-1	417-020-4	Supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		Nakon miješanja u oksidativnim uslovima, najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 0,5 %	Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati teške alergijske reakcije. Pročitajte i slijedite uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za

								upotrebu kod osoba mlađih od 16. godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Nemojte bojiti kosu ako: — na licu imate osip ili imate osjetljivu, iziritiranu ili oštećenu kožu glave, — ste ikada imali alergijsku reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali alergijsku reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'."
191	1H-indol-2,3-dion	Isatin	91-56-5	202-077-8	Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	1,6 %		„Boje za kosu mogu izazvati teške alergijske reakcije. Pročitajte i slijedite uputstva.

								Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Nemojte bojiti kosu ako: — na licu imate osip ili imate osjetljivu, iziritiranu ili oštećenu kožu glave, — ste ikada imali alergijsku reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali alergijsku reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'.”
192	2-aminopiridin-3-ol	2-Amino-3-Hydroxypyridine	16867-03-1	240-886-8	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim		(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje.

					bojama za kosu	nanosi na kosu ne smije prelaziti 1,0 %	„Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije.
					(b) Proizvodi namijenjeni bojenju trepavica	(b) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na trepavice ne smije biti veća od 0,5 % (b) Profesionalna upotreba	Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od „crne kane“ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu

								tetovažu od ,crne kane’.” (b) Na deklaraciji mora biti naveden omjer za miješanje. „Ovaj proizvod može izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti upustva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Trepavice se ne smiju bojiti ako: — potrošač ima osip na licu ili ima osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — je potrošač imao bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose ili trepavica,

								— je potrošač u prošlosti imao reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’. Samo za profesionalnu upotrebu. U slučaju dodira s očima, odmah isprati.”
193	2-metil-1-naftil acetat	1-Acetoxy-2-Methylnaphthalene	5697-02-9	454-690-7	Supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		Nakon miješanja u oksidativnim uslovima, najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 2,0 % (Kada su u pripravku boje za kosu prisutni i 2-metil-1-naftol i 1-acetoksi-2-metilnaftalen, najveća dopuštena koncentracija 2-metil-1-naftola na glavi ne smije prelaziti 2,0 %.)	Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati teške alergijske reakcije. Pročitajte i slijedite uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije.

								Nemojte bojiti kosu ako: — na licu imate osip ili imate osjetljivu, iziritiranu ili oštećenu kožu glave, — ste ikada imali alergijsku reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali alergijsku reakciju na privremenu tetovažu od 'crne kane'."
194	1-hidroksi-2-metilnaftalen	2-Methyl-1-Naphthol	7469-77-4	231-265-2	Supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		Nakon miješanja u oksidativnim uslovima, najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 2,0 % (Kada su u pripravku boje za kosu prisutni i 2-metil-1-naftol i 1-acetoksi-2-metilnaftalen, najveća dopuštena koncentracija 2-metil-1-naftola na	Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati teške alergijske reakcije. Pročitajte i slijedite uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu kod osoba mlađih od 16 godina.

							glavi ne smije prelaziti 2,0 %.)	Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Nemojte bojiti kosu ako: — na licu imate osip ili imate osjetljivu, iziritiranu ili oštećenu kožu glave, — ste ikada imali alergijsku reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali alergijsku reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'.”
195	Dinatrijum 5,7-dinitro-8-oksido-2-naftalensulfonat CI 10316	Acid Yellow 1	846-70-8	212-690-2	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima, najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 1,0 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. Za (a) i (b): „Boje za kosu mogu izazvati teške alergijske reakcije.
					(b) Supstanca za bojenje	(b) 0,2 %		

					kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose		Pročitajte i slijedite uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Nemojte bojiti kosu ako: — na licu imate osip ili imate osjetljivu, iziritiranu ili oštećenu kožu glave, — ste ikada imali alergijsku reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali alergijsku reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'.”
196	4-amino-3-nitrofenol	4-Amino-3-nitrophenol	610-81-1		(a) supstanca za bojenje kose u	(a) nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća	(a) Otisnuti na etiketu:

				210- 236- 8	oksidativnim proizvodima za bojenje kose		koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 1,5 % omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane.’”

					(b) supstanca za bojenje kose u neoksidativni m proizvodima za bojenje kose	(b) 1,0 %		(b) „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’”.

197	Naftalene-2,7-diol	2,7-Naphthalenediol	582-17-2	209-478-7	(a) supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		(a) nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 1,0 %	(a) Otisnuti na etiketu: omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na
					(b) supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	(b) 1,0 %		

								privremenu tetovažu od „crne kane””.
198	m-aminofenol i njegove soli	m-Aminophenol m-Aminophenol HCl m-Aminophenol sulfate	591-27-5 / 51-81-0 / 68239-81-6 / 38171-54-9	209-711-2 / 200-125-2 / 269-475-1	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		Za (a) i (b): Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ili trepavice ne smije prelaziti 1,2 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od „crne kane” mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na

								privremenu tetovažu od ,crne kane’.”
					(b) Proizvodi namijenjeni bojenju trepavica		(b) Samo za profesionalnu upotrebu.	(b) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Samo za profesionalnu upotrebu. Ovaj proizvod može izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Trepavice se ne smiju bojiti ako: — potrošač ima osip na licu ili ima osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — je potrošač imao bilo kakvu reakciju

							nakon bojenja kose ili trepavica, — je potrošač u prošlosti imao reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’. U slučaju dodira s očima, odmah isprati.”
199	6-hidroksi-3,4-dimetil-2-piridon	2,6-Dihydroxy-3,4-dimethylpyridine	84540-47-6	283-141-2	supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose	(a) nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 1,0 %	Otisnuti na etiketu: omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergije.

								Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane.’’’
200	1-hidroksi-3-nitro-4-(3-hidroksipropilamino) -benzen (7)	4-Hydroxypropylamino-3-nitrophenol	92952-81-3	406-305-9	(a) supstnca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		(a) nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 2,6 % preračunano kao slobodna baza	(a) Otisnuti na etiketu: omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže ,crne kane’ mogu
					(b) supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	(b) 2,6 %	Za (a) i (b): — ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — najveći dopušteni sadržaj nitrozamina 50 µg/kg	

							— čuvati u posudama bez nitrita	povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane.’”
201	1-[(2'-metoksietil)amino]-2-nitro-4-[di-(2'-hidroksietil)amino]benzen ⁽⁷⁾	HC Blue No 11	23920-15-2	459-980-7	supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	2,0 %	— ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — najveći dopušteni sadržaj nitrozamina 50 µg/kg — čuvati u posudama bez nitrita	
202	2-(4-metil-2-nitroanilino)etanol	Hydroxyethyl-2-Nitro-p-Toluidine	100418-33-5		(a) Supstanca za bojenje kose u		(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima, najveća	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno:

				408-090-7	oksidativnim proizvodima za bojenje kose		koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 1,0 % Za (a) i (b):	Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati teške alergijske reakcije.
					(b) Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	(b) 1,0 %	— Ne koristiti u nitrozirajućim sustavima — Najveći sadržaj nitrozamina: 50 µg/kg — Čuvati u posudama bez nitrita	Pročitajte i slijedite uputva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže od „crne kane“ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Nemojte bojiti kosu ako: — na licu imate osip ili imate osjetljivu, iziritiranu ili oštećenu kožu glave, — ste ikada imali alergijsku reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali alergijsku reakciju na

								privremenu tetovažu od 'crne kane'."
203	1-hidroksi-2-beta-hidroksietilamino-4,6-dinitrobenzen	2-Hydroxyethylpicramic acid	99610-72-7	412-520-9	(a) supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		(a) nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 1,5 %	(a) Otisnuti na etiketu: omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije.
					(b) supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	(b) 2,0 %	Za (a) i (b): — ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — najveći dopušteni sadržaj nitrozamina 50 µg/kg — čuvati u posudama bez nitrita	Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže 'crne kane' mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose,

								— ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od „crne kane”.
204	p-metilaminofenol i njegov sulfat	p-Methylaminophenol p-Methylaminophenol sulphate	150-75-4/55-55-0/1936-57-8	205-768-2/200-237-1/217-706-1	supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		(a) nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 0,68 % (kao sulfat) — ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — najveći dopušteni sadržaj nitrozamina 50 µg/kg — čuvati u posudama bez nitrita	Otisnuti na etiketu: omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže „crne kane” mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu

								reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od „crne kane”.
205	1-propanol, 3-[[4-[bis(2-hidroksietil)amino]-2-nitrofenil]amino] ⁽⁷⁾	HC Violet No 2	10422-6-19-9	410-910-3	supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	2,0 %	— ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — najveći dopušteni sadržaj nitrozamina 50 µg/kg — čuvati u posudama bez nitrita	Može izazvati alergijsku reakciju.
206	1-(beta-hidroksietil)amino-2-nitro-4-N-etil-N-(beta-hidroksietil)aminobenzen i njegov hidroklorid	HC Blue No 11	3248-93-9/632-99-5 (HCl)	— /407-020-2	(a) supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose (b) supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima	(b) 1,5 % (kao hidroklorid)	(a) nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 0,75 % (kao hidroklorid) Za (a) i (b): — ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — najveći dopušteni	(a) Otisnuti na etiketu: omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina.

					za bojenje kose		sadržaj nitrozamina 50 µg/kg — čuvati u posudama bez nitrita	Privremene tetovaže ,crne kane' mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane.'”
207	4,4'-[1,3-propandiilbis(oksi)]bisbenzen-1,3-diamin i njegova tetrahidrokloridna so ⁽⁷⁾	1,3-bis-(2,4-Diaminophenoxy)propane 1,3-bis-(2,4-Diaminophenoxy)propane HCl	81892-72-0/74918-21-1	279-845-14/278-022-7	(a) supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		(a) nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 1,2 % preračunano kao slobodna baza (1,8 % kao tetrahidrohloridna so).	(a) Otisnuti na etiketu: Omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti upustva. Ovaj proizvod nije namijenjen za

							upotrebu na osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže „crne kane” mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od „crne kane.””
				(b) supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	(b) 1,2 % kao slobodna baza (1,8 % tetrahidrohlordna so)		(b) Može izazvati alergijsku reakciju.
208			61693-42-	(a) supstanca za bojenje		(a) nakon miješanja pod oksidativnim	

	3-amino-2,4-diklorofenol i njegov hidroklorid	3-Amino-2,4-dichlorophenol 3-Amino-2,4-dichlorophenol HCl	3/6169 3-43-4	262-909-0/—	kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		uvjetima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 1,5 % (kao hidroklorid)	(a) Otisnuti na etiketu: omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže „crne kane“ mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na
					(b) supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	(b) 1,5 % (kao hidroklorid)		

								privremenu tetovažu od ,crne kane.’”
209	3-metil-1-fenil-5-pirazolon	Phenyl methyl pyrazolone	89-25-8	201-891-0	supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		(a) nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 0,25 %	Otisnuti na etiketu: omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose,

								— ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane”.
210	5-[(2-hidroksietil)amino]-o-krezol	2-Methyl-5-Hydroxyethyl Aminophenol	55302-96-0	259-583-7	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		Za (a) i (b): Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ili trepavice ne smije prelaziti 1,5 % — Ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — Najveći sadržaj nitrozamina: 50 µg /kg — Čuvati u posudama bez nitrita	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti upustva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikad imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali

								reakciju na privremenu tetovažu od „crne kane”.
					(b) Proizvodi namijenjeni bojenju trepavica		(b) Samo za profesionalnu upotrebu.	(b) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Samo za profesionalnu upotrebu. Ovaj proizvod može izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Trepavice se ne smiju bojiti ako: — potrošač ima osip na licu ili ima osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — je potrošač imao bilo kakvu reakciju

							nakon bojenja kose ili trepavica, — je potrošač u prošlosti imao reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’. U slučaju dodira s očima, odmah isprati.”
211	3,4-dihidro-2H-1,4-benzoksazin-6-ol	Hydroxybenzomorpholine	26021-57-8	247-415-5	supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose	(a) nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 1,0 % — ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — najveći dopušteni sadržaj nitrozamina 50 µg/kg — čuvati u posudama bez nitrita	Otisnuti na etiketu: omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergije.

								Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose,- ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane.”
212	1,5-di-(beta-hidroksietilamino)-2-nitro-4-klorobenzen ⁽⁷⁾	HC Yellow br. 10	10902 3-83-8	416-940-3	supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	0,1 %	— ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — najveći dopušteni sadržaj nitrozamina 50 µg/kg — čuvati u posudama bez nitrita	

213	2,6-dimetoksi-3,5-piridindiamin i njegov hidroklorid	2,6-Dimethoxy-3,5-pyridinediamine 2,6-Dimethoxy-3,5-pyridinediamine HCl	56216-28-5/85671-9-78-3	260-062-1/—	supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 0,25 % (kao hidroklorid)	Otisnuti na etiketu: omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu kod osoba mlađih od 16 godina. Privremene tetovaže ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane.’”

214	1-(beta-aminoetil)amino-4-(beta-hidroksietil)oksi-2-nitrobenzen i njegove soli	HC Orange No 2	85765-48-6	416-410-1	supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	1,0 %	— ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — Najveći dopušteni sadržaj nitrozamina 50 µg/kg — čuvati u posudama bez nitrita	Otisnuti na etiketu: Omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti upustva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane.’”

215	Etanol, 2-[(4-amino-2-metil-5-nitrofenil)amino]-i njegove soli	HC Violet No 1	82576-75-8	417-600-7	(a) supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		(a) nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 0,25 % za (a) i (b) — ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — najveći dopušteni sadržaj nitrozamina 50 µg/kg — čuvati u posudama bez nitrita	(a) Otisnuti na etiketu: omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže „crne kane” mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na

							privremenu tetovažu od „crne kane”.
					(b) supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	(b) 0,28 %	(b) „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže „crne kane” mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na

								privremenu tetovažu od „crne kane”.
216	2-[3-(metilamino)-4-nitrofenoksi]etanol (?)	3-Methylamino-4-nitrophenoxyethanol	59820-63-2	261-940-7	supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	0,15 %	— ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — najveći dopušteni sadržaj nitrozamina 50 µg/kg — čuvati u posudama bez nitrita	
217	2-[(2-metoksi-4-nitrofenil)amino]etanol i njegove soli	2-Hydroxyethylamino-5-nitroanisoole	66095-81-6	266-138-0	supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	0,2 %	— ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — najveći dopušteni sadržaj nitrozamina 50 µg/kg — čuvati u posudama bez nitrita	
218	2,2'-[(4-amino-3-nitrofenil)imino]bisetanol i njegov hidroklorid	HC Red No 13	29705-39-3/94158-13-14	-/303-083-14	(a) supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima		(a) nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu	(a) Otisnuti na etiketu: omjer miješanja.

					za bojenje kose		ne smije biti veća od 1,25 % (kao hidrohlorid)	„Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane.’”
					(b) supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	(b) 2,5 % (kao hidrohlorid)		
219	Naphthalene-1,5-diol	1,5-Naphthalenediol			(a) supstanca za bojenje		(a) nakon miješanja pod oksidativnim	

			83-56-7	201-487-4	kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 1,0 %	(a) Otisnuti na etiketu: omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na
					(b) supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	(b) 1,0 %		

								privremenu tetovažu od ,crne kane.’”
220	Hidroksipropil bis(N-hidroksietil-p-fenilendiamin) i njegov tetrahidrohlorid	Hydroxypropyl bis(N-hydroxyethyl-p-phenylenediamine) HCl	12872 9-30- 6/1287320- 29-28-2 2	— /416-	supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 0,4 % (kao tetrahidrohlorid)	Otisnuti na etiketu: omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose,

								— ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane.’”
221	4-nitro-1,2-fenilendiamin	4-Nitro-o-Phenylenediamine	99-56-9	202-766-3	Supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		Nakon miješanja u oksidativnim uslovima, najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 0,5 %	Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati teške alergijske reakcije. Pročitajte i slijedite uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Nemojte bojiti kosu ako: — na licu imate osip ili imate osjetljivu, iziritiranu ili oštećenu kožu glave,

								— ste ikada imali alergijsku reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali alergijsku reakciju na privremenu tetovažu od 'crne kane'."
222	5-amino-o-krezol	4-Amino-2-Hydroxytoluene	2835-95-2	220-618-6	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojilima za kosu		Za (a) i (b): Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ili trepavice ne smije prelaziti 1,5 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od 'crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme,

							— ste ikad imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od „crne kane”.
					(b) Proizvodi namijenjeni bojenju trepavica	(b) Samo za profesionalnu upotrebu.	(b) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Samo za profesionalnu upotrebu. Ovaj proizvod može izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Trepavice se ne smiju bojiti ako: — potrošač ima osip na licu ili

								ima osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — je potrošač imao bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose ili trepavica, — je potrošač u prošlosti imao reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’. U slučaju dodira s očima, odmah isprati.”
223	2,4-diaminofenoksietanol, njegov hidroklorid i njegov sulfat	2,4-Diaminophenoxyethanol HCl 2,4-Diaminophenoxyethanol sulfate	70643-19-5/ 66422-95-5 / 70643-20-8	- / 266-357-1 / 274-713-2	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		Za (a) i (b): Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na trepavice ne smije prelaziti 2,0 % (kao hidroklorid)	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu

							povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikad imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od „crne kane’.”
					(b) Proizvodi namijenjeni bojenju trepavica	(b) Samo za profesionalnu upotrebu.	(b) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Samo za profesionalnu upotrebu. Ovaj proizvod može izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama

							mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Trepavice se ne smiju bojiti ako: — potrošač ima osip na licu ili ima osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — je potrošač imao bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose ili trepavica, — je potrošač u prošlosti imao reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'. U slučaju dodira s očima, odmah isprati.”
224	1,3-benzendiol, 2-metil	2-Methylresorcinol	608-25-3		(a) Supstanca za bojenje kose u	(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno:

				210-155-8	oksidativnim bojama za kosu		koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 1,8 %	Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu:
					(b) Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	(b) 1,8 %		— ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme,
					(c) Proizvodi namijenjeni bojama trepavica		(c) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na trepavice ne smije biti veća od 1,25 % (c) Profesionalna upotreba	— ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu

								tetovažu od ,crne kane’.” (c) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Ovaj proizvod može izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Trepavice se ne smiju bojiti ako: — potrošač ima osip na licu ili ima osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — je potrošač imao bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose ili trepavica,

								— je potrošač u prošlosti imao reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’. Samo za profesionalnu upotrebu. U slučaju dodira s očima, odmah isprati.”
225	4-amino-m-krezol	4-Amino-m-Cresol	2835-99-6	220-621-2	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojilima za kosu		Za (a) i (b): Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ili trepavice ne smije prelaziti 1,5 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate

							osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od „crne kane”.
					(b) Proizvodi namijenjeni bojenju trepavica	(b) Samo za profesionalnu upotrebu.	(b) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Samo za profesionalnu upotrebu. Ovaj proizvod može izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od „crne kane” mogu povećati rizik od alergijske reakcije.

								Trepavice se ne smiju bojiti ako: — potrošač ima osip na licu ili ima osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — je potrošač imao bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose ili trepavica, — je potrošač u prošlosti imao reakciju na privremenu tetovažu od 'crne kane'. U slučaju dodira s očima, odmah isprati.”
226	2-[(3amino-4-metoksifenil)amino]etanol i njegov sulfat	2-Amino-4-Hydroxyethylaminoanisole 2-Amino-4-Hydroxyethylaminoanisole sulfate	83763-47-7 / 83763-48-8	280-733-2 / 280-734-8	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		Za (a) i (b): Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ili trepavice ne smije	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva.

						prelaziti 1,5 % (kao sulfat) — Ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — Najveći sadržaj nitrozamina: 50 µg /kg — Čuvati u posudama bez nitrita	Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'."
					(b) Proizvodi namijenjeni bojenju trepavica	(b) Samo za profesionalnu upotrebu.	(b) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Samo za profesionalnu upotrebu.

								Ovaj proizvod može izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Trepavice se ne smiju bojiti ako: — potrošač ima osip na licu ili ima osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — je potrošač imao bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose ili trepavica, — je potrošač u prošlosti imao reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'.

								U slučaju dodira s očima, odmah isprati.”
227	Hidroksietil-3,4-metilendioksianilin i njegov hidroklorid	Hydroxyethyl-3,4-methylenedioxyaniline HCl	94158-14-2	303-085-5	supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		Nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 1,5 % — ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — najveći dopušteni sadržaj nitrozamina 50 µg/kg — čuvati u posudama bez nitrita	Otisnuti na etiketu: omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti upustva. Ovaj proizvod nije namijenjen uporabi na osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu

								reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od „crne kane.”
228	2,2'-[[4-[(2-hidroksietil)amino]-3-nitrofenil]imino]bisetanol (7)	HC Blue No 11	33229-34-4	251-410-3	supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	2,8 %	— ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — najveći dopušteni sadržaj nitrozamina 50 µg/kg — čuvati u posudama bez nitrita	Može izazvati alergijsku reakciju
229	4-[(2-hidroksietil)amino]-3-nitrofenol	3-Nitro-p-hydroxyethylaminophenol	65235-31-6	265-648-0	(a) supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		(a) nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 3,0 % Za (a) i (b): — ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — najveći dopušteni	(a) Otisnuti na etiketu: omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina.

							sadržaj nitrozamina 50 µg/kg — čuvati u posudama bez nitrita	Privremene tetovaže „crne kane” mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od „crne kane.””
					(b) supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	(b) 1,85 %		(b) „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina.

								Privremene tetovaže „crne kane” mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od „crne kane.””
230	l-(beta-ureidoetil)amino-4-nitrobenzen	4-Nitrophenyl aminoethylurea	27080-42-8	410-700-1	(a) supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		(a) nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 0,25 %	(a) Otisnuti na etiketu: omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije.
					(b) tvar za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima	(b) 0,5 %	Za (a) i (b): — ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima	Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za

					za bojenje kose		— najveći dopušteni sadržaj nitrozamina 50 µg/kg — čuvati u posudama bez nitrita	upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže „crne kane” mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od „crne kane.”
231	1-amino-2-nitro-4-(2',3'-dihidroksipropil)amino-5-klorobenzen + 1,4-bis-(2',3'-dihidroksipropil)amino-2-nitro-5-klorobenzen	HC Red No. 10 + HC Red No. 11	95576-89-9 + 95576-92-4		(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		(a) Nakon mešanja pod oksidativnim uslovima, maksimalna koncentracija koja se primenjuje na kosu ne smije preći 1,0%.	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati teške alergijske reakcije. Pročitajte i slijedite uputstva.
					(b) Supstanca za bojenje	(b) 2,0 %	Za (a) i (b):	

					kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose		- Ne koristiti u nitrozirajućim sistemima. - Maksimalni sadržaj nitrozamina: 50 mg/kg. - Čuvati u posudama bez nitrita.	Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Nemojte bojiti kosu ako: — na licu imate osip ili imate osjetljivu, iziritiranu ili oštećenu kožu glave, — ste ikada imali alergijsku reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali alergijsku reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'."
232	2-(4-amino-3-nitroanilino)etanol	HC Red No. 7	24905-87-1	246-521-9	Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima	1,0 %	— Ne koristiti u nitrozirajućim sustavima — Najveći sadržaj	„Boje za kosu mogu izazvati teške alergijske reakcije.

					za bojenje kose		nitrozamina: 50 µg/kg — Čuvati u posudama bez nitrita	Pročitajte i slijedite upustva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Nemojte bojiti kosu ako: — na licu imate osip ili imate osjetljivu, iziritiranu ili oštećenu kožu glave, — ste ikada imali alergijsku reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali alergijsku reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'.”
233	2-amino-6-kloro-4- nitrofenol	2-Amino-6-chloro-4- nitrophenol	6358- 09-4		(a) supstanca za bojenje kose u		(a) nakon miješanja pod oksidativnim uslovima najveća	(a) Otisnuti na etiketu:

				228- 762- 1	oksidativnim proizvodima za bojenje kose		koncentracija koja se primjenjuje na kosu ne smije biti veća od 2,0 % omjer miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane.’”

					(b) supstanca za bojenje kose u neoksidativni m proizvodima za bojenje kose	(b) 2,0 %		(b) „Boje za kosu mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergije. Ne bojati kosu ako: — imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ste ikada imali nekakvu reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’.”

234	2-[bis(2-hidroksietil)amino]-5-nitrofenol	HC Yellow No. 4	59820-43-8	428-840-7	Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	1,5 %	— Ne koristiti u nitrozirajućim sistemima — Najveći sadržaj nitrozamina: 50 µg/kg — Čuvati u posudama bez nitrita	
235	Dinatrijev 5-amino-4-hidroksi-3-(fenilazo)naftalen-2,7-disulfonat (?); (CI 17200)	Acid Red 33	3567-66-6	222-656-9	supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	0,5 %		
236	2-[(2-nitrofenil)amino]etanol	HC Yellow No. 2	4926-55-0	225-555-8	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima, najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 0,75 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje: „Boje za kosu mogu izazvati teške alergijske reakcije.
					(b) Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima	b) 1,0 %	Za (a) i (b): — Ne koristiti u nitrozirajućim sistemima — Najveći sadržaj	Pročitajte i slijedite uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina.

					za bojenje kose		nitrozamina: 50 µg/kg — Čuvati u posudama bez nitrita	Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Nemojte bojiti kosu ako: — na licu imate osip ili imate osjetljivu, iziritiranu ili oštećenu kožu glave, — ste ikada imali alergijsku reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali alergijsku reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'."
237	4-[(2-nitrofenil)amino]fenol	HC Orange No. 1	54381-08-7	259-132-4	Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	1,0 %		

238	Polidokanol	Laureth-9	3055-99-0	221-284-4	(a) proizvodi koji se ne ispiraju	(a) 3,0 %		
					(b) proizvodi koji se isoiraju	(b) 4,0 %		
239	2-nitro-N1-fenil-benzen-1,4-diamin	HC Red No. 1	2784-89-6	220-494-3	Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	1,0 %		„Boje za kosu mogu izazvati teške alergijske reakcije. Pročitajte i slijedite uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Nemojte bojiti kosu ako: — na licu imate osip ili imate osjetljivu, iziritiranu ili oštećenu kožu glave, — ste ikada imali alergijsku

								reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali alergijsku reakciju na privremenu tetovažu od 'crne kane'."
240	1-metoksi-3-(β-aminoetil)amino-4-nitrobenzen, hidrohlorid	HC Yellow No. 9	86419-69-4	415-480-1	Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	0,5 % (izračunan kao hidrohlorid)	— Ne koristiti u nitrozirajućim sustavima — Najveći sadržaj nitrozamina: 50 µg/kg — Čuvati u posudama bez nitrita	
241	1-(4'-aminofenilazo)-2-metil-4-(bis-2-hidroksietil)aminobenzen	HC Yellow No. 7	104226-21-3	146-420-6	Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	0,25 %		
242	N-(2-hidroksietil)-2-nitro-4-trifluormetil-anilin	HC Yellow No. 13	10442-83-8	443-760-2	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim proizvodima za bojenje kose		(a) Nakon miješanja u oksidativnim , najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 2,5 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje.

					(b) Tvar za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	(b) 2,5 %	Za (a) i (b): — Ne koristiti u nitrozirajućim sustavima — Najveći sadržaj nitrozamina: 50 µg/kg — Čuvati u posudama bez nitrita	„Boje za kosu mogu izazvati teške alergijske reakcije. Pročitajte i slijedite uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Nemojte bojiti kosu ako: — na licu imate osip ili imate osjetljivu, iziritiranu ili oštećenu kožu glave, — ste ikada imali alergijsku reakciju nakon bojenja kose, — ste u prošlosti imali alergijsku reakciju na

								privremenu tetovažu od ,crne kane’.”
243	Benzenaminij, 3-[(4,5-dihidro-3-metil-5-okso-1-fenil-1H-pirazol-4-il)azo]-N,N,N-trimetil-, hlorid	Basic Yellow 57	68391-31-1	269-943-5	Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	2,0 %		
244	Etanol, 2,2'-[[4-[(4-aminofenil)azo]fenil]imino]bis-	Disperse Black 9	20721-50-0	243-987-5	Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	0,3 % (mješavine u omjeru 1:1 2,2'-[4-(4-aminofenilazo)fenilimino]dietanola i lignosulfata)		
245	9,10-antracenedion, 1,4-bis[(2,3-dihidroksipropil)amino]-	HC Blue No.14	99788-75-7	421-470-7	Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose	0,3 %	— Ne koristiti u nitrozirajućim sistemima — Najveći sadržaj nitrozamina: 50 µg/kg — Čuvati u posudama bez nitrita	
246	1,4-Diaminoanthraquinone1,4-diaminoantrakinon	Disperse Violet 1	128-95-0	204-922-6	Supstanca za bojenje kose u neoksidativni	0,5 %	Sadržaj Disperzne Red 15 kao nečistoće u Disperznoj Violet 1 za formulacije boja	

					m bojama za kosu		za kosu treba biti <1 % (m/m)	
247	Etanol, 2-[(4-amino-2-nitrofenil)amino]-	HC Red No 3	2871-01-4	220-701-7	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		(a) Nakon miješanja u oksidativnim upustvima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 0,45 %	Za (a): Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje.
					(b) Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojilima za kosu	(b) 3,0 %	Za (a) i (b): — Ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — Najveći sadržaj nitrozamina: 50 µg/kg — Čuvati u posudama bez nitrita	Za (a) i (b): „Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od „crne kane“ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme,

								— ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od „crne kane”.
248	[7-hidroksi-8-[(2-metoksifenil)azo]-2-naftil]trimetilamonijev hlorid	Basic Red 76	68391-30-0	269-941-4	Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	2,0 %		
249	2-[[4-(Dimetilamino)fenil]azo]-1,3-dimetil-1H-imidazolium hlorid	Basic Red 51	77061-58-6	278-601-4	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 0,5 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od „crne kane” mogu

							povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od 'crne kane'."
					(b) Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	(b) 1,0 %	
250	Fenol, 2-amino-5-etil-, hidroklorid	2-Amino-5-Ethylphenol HCl	14986 1-22-3		Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu	Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 1,0 %	Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje.

								„Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'.”

251	fluorescein, 2',4',5',7'- tetrabromo-4,5,6,7- tetrakloro- dinatrijeva sol (CI 45410)	Acid Red 92	18472 -87-2	242- 355- 6	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 2,0 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose,

								— ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od 'crne kane'."
					(b) Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	(b) 0,4 %		
252	Mješavina (1), (2) i (3) u raspršivajućem sredstvu (lignosulfat):	Disperse Blue 377 mješavina je tri boje:			Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	2,0 %		
	(1) 9,10-antracendion-1,4-bis[(2-hidroksietil)amino]	(1) 1,4-bis[(2-hydroxyethyl)amino]anthra-9,10-quinone	(1) 4471-41-4	(1) 24-743-7				
	(2) 9,10-antracendion-1-[(2-hidroksietil)amino]-4-[(3-hidroksipropil)amino]	(2) 1-[(2-hydroxyethyl)amino]-4-[(3-hydroxypropyl)amino]anthra-9,10-quinone	(2) 67674-26-4	(2) 266-865-3				
	(3) 9,10-antracendion-1,4-bis[(3-hidroksipropil)amino]	(3) 1,4-bis[(3-hydroxypropyl)amino]anthra-9,10-quinone	(3) 67701-36-4	(3) 266-954-7				
253	4-aminofenol	p-Aminophenol	123-30-8		(a) Supstanca za bojenje kose u		(a) (b) Nakon miješanja u oksidativnim	

				204-616-2	oksidativnim bojama za kosu (b) Proizvodi namijenjeni bojanje trepavica		uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ili trepavice ne smije prelaziti 0,9 % (b) Profesionalna upotreba	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali

								reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’.” (b) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Ovaj proizvod može izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Trepavice se ne smiju bojiti ako: — potrošač ima osip na licu ili ima osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — je potrošač imao bilo kakvu reakciju nakon bojenja

								kose ili trepavica, — je potrošač u prošlosti imao reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’. Samo za profesionalnu upotrebu. U slučaju dodira s očima, odmah isprati.”
254	4,5-diamino-1-(2-hidroksietil)-1H-pirazol sulfat (1:1)	1-Hydroxyethyl-4,5-Diamino Pyrazole Sulfate	15560	429-300-3	Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 3,0 %	Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu

								povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od 'crne kane'."
255	kinolin, 4-formil-1-metil-, sol s 4-metilbenzensulfonskom kiselinom (1:1)	4-Formyl-1-Methylquinolinium-p-Toluenesulfonate	22339 8-02-5	453-790-8	Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 2,5 %	Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za

								upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'."
256	Piridin, 1- metil-4-[(metilfenilhidrazono)metil]-, metil sulfat	Basic Yellow 87	68259-00-7	269-503-2	(a) Supstance za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 1,0 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije.

								Pročitati i slijediti upustva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'.”
					(b) Supstanca za bojenje kose u neoksidativni	(b) 1,0 %		

					m bojama za kosu			
257	2-[(4-aminofenil)azo]-1,3-dimetil-1H-imidazolium hlorid	Basic Orange 31	97404-02-9	306-764-4	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 0,5 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju

								nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’.”
					(b) Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	(b) 1,0 %		
258	2,6-piridindiamin, 3-(3-piridinilazo)	2,6-Diamino-3-((Pyridine-3-yl)azo)Pyridine	28365-08-4	421-430-9	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 0,25 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije.

								Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od 'crne kane'."
					(b) Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	(b) 0,25 %		
259	4-((4-amino-3-metilfenil)(4-imino-3-metil-2,5-cikloheksadien-1-iliden)metil)-2-metilfenilamin monohidroklorid (CI 42520)	Basic Violet 2	3248-91-7	221-831-7	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 1,0 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije.

								Pročitati i slijediti uputva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'."
					(b) Tvar za bojenje kose u neoksidativni	(b) 0,5 %		

					m bojilima za kosu			
260	2,3-diamino-6,7-dihidro-1H,5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-one dimetansulfonat	2,3-Diaminodihydropyrazolopyrazolone Dimethosulfonate	85703	469-500-8	Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 2,0 %	Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju

								nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’.”
261	2-amino-4,6-dinitrofenol i 2-amino-4,6-dinitrofenol, natrijeva so	Picramic Acid and Sodium Picramate	96-91-3 831-52-7	202-544-6 212-603-8	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 0,6 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme,

								— ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od 'crne kane'."
					(b) Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	(b) 0,6 %		
262	1-metilamino-2-nitro-5-(2,3-dihidroksi-propiloksi)-benzen	2-Nitro-5-Glyceryl Methylaniline	80062-31-3	279-383-3	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 0,8 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od 'crne kane' mogu

							povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od 'crne kane'."
					(b) Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	(b) 1,0 %	Za (a) i (b): — Ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — Najveći sadržaj nitrozamina: 50 µg/kg — Čuvati u posudama bez nitrita

263	1-propanamin, 3-[[9,10-dihidro-4-(metilamino)-9,10-diokso-1-antracenil]amino]-N,N-dimetil-N-propil-, bromid	HC Blue 16	50245 3-61-4	481- 170- 7	Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	3,0 %	— Ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — Najveći sadržaj nitrozamina: 50 µg/kg — Čuvati u posudama bez nitrata”	
264	3-amino-2-hloro-6-metilfenol 3-amino- 4-hloro-6-metilfenol HCl	5-Amino-6-Chloro-o-Cresol 5-Amino-6-Chloro-o-Cresol HCl	84540 -50-1 80419 -48-3	283- 144- 9	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 1,0 % (a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili	

							imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od 'crne kane'."
				(b) Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	(b) 0,5 %		
265	fenol, 2,2'-metilenebis[4-amino-], dihidrochlorid	2,2'-Methylenebis-4-aminophenol HCl	27311-52-0 63969-46-0	440-850-3 (a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 1,0 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za

								upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo,nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'.”
					(b) Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu.	(b) 1,0 %		

266	piridin-2,6-diildiamin	2,6-Diaminopyridine	141-86-6	205-507-2	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		Za (a) i (b): Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 0,15 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose,

								— ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’.”
					(b) Proizvodi namijenjeni bojenju trepavica		(b) Samo za profesionalnu upotrebu.	(b) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Samo za profesionalnu upotrebu. Ovaj proizvod može izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Trepavice se ne boje ukoliko potrošač: — na licu ima osip ili osjetljivo,

								nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako je imao bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose ili trepavica, — ako je u prošlosti imao reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’. U slučaju dodira s očima, odmah isprati.”
267	C ₁₆ -alkiltrimetilamonijev hlorid	Cetrimonium chloride	112-02-7	203-928-6	(a) Proizvodi za njegu kose koji se ispiraju	(a) 2,5 % za pojedinačne koncentracije ili za zbir pojedinačnih koncentracija cetrimonijum-hlorida i steartrimonijum-hlorida.	Za namjene različite od sprečavanja razvoja mikroorganizama u proizvodu. Ta namjena mora biti jasna iz načina predstavljanja proizvoda.	
	C ₁₈ -alkiltrimetilamonijev hlorid	Steartrimonium chloride	112-03-8	203-929-1				
					(b) Proizvodi za njegu kose koji se ne ispiraju	(b) 1,0 % za pojedinačne koncentracije ili za zbir pojedinačnih koncentracija cetrimonijum-hlorida		

						i steartrimonijum-hlorida.		
					(c) Proizvodi za njegu lica koji se ne ispiraju	(c) 0,5 % za pojedinačne koncentracije ili za zbir pojedinačnih koncentracija cetrimonijum hlorida i steartrimonijum hlorida.		
268	C ₂₂ -alkiltrimetilamonijev hlorid	Behentrimonium chloride	17301-53-0	241-327-0	(a) Proizvodi za njegu kose koji se ispiraju	(a) 5,0 % za pojedinačne koncentracije behentrimonijum hlorida ili za zbir pojedinačnih koncentracija cetrimonijum hlorida, steartrimonijum hlorida i behentrimonijum hlorida, istovremeno poštujući odgovarajuću najveću koncentraciju za zbir cetrimonijum hlorida i steartrimonijum hlorida navedenu u tekstu pod	Za namjene različite od sprječavanja razvoja mikroorganizama u proizvodu. Ta namjena mora biti jasna iz načina predstavljanja proizvoda.	

						referentnim brojem 286		
					(b) Proizvodi za njegu kose koji se ne inspiraju	(b) 3,0 % za pojedinačne koncentracije behentrimonijum hlorida ili za zbir pojedinačnih koncentracija cetrimonijum hlorida, stearrimonijum hlorida i behentrimonijum hlorida, uz istovremeno poštovanje odgovarajuće najveće koncentracije za zbir cetrimonijum hlorida i stearrimonijum hlorida navedene u tekstu pod referentnim brojem 286.		
					(c) Proizvodi za njegu lica koji se ne inspiraju	(c) 3,0 % za pojedinačne koncentracije behentrimonijum hlorida ili za zbir pojedinačnih		

						koncentracija cetrimonijum hlorida, steartrimonijum hlorida i behentrimonijum hlorida, uz istovremeno poštovanje odgovarajuće najveće koncentracije za zbir cetrimonijum hlorida i steartrimonijum hlorida navedene u tekstu pod referentnim brojem 286.		
269	Sol 3-[(4-amino-3-metil-9,10-diokso-9,10-dihidroantracen-1-il)amino]-N,N,N -trimetilpropan-1-aminium, metilsulfata	HC Blue No 17	16517-75-2	605-392-2	(a) Supstance za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu (b) Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	(b) 2,0 %	(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 2,0 % Za (a) i (b): — ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima, — najveći sadržaj nitrozamina: 50 µg/kg,	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina.

							— čuvati u posudama bez nitrita	Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'.”
270	Jedinjenje fosforne kiseline s 4-[(2,6-diklorofenil) (4-imino-3,5-dimetil-2,5-cikloheksadien-1-iliden) metil]-2,6-dimetilanilinom (1:1)	HC Blue No 15	74578-10-2	277-929-5	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu (b) Supstanca za bojenje kose u neoksidativni	(b) 0,2 %	(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 0,2 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva.

					m bojama za kosu			Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'.”
271	Dinatrijev 2,2'-(9,10-dioksoantracen-1,4-diildiimino)bis(5-metilsulfonat)	Acid Green 25	4403-90-1	224-546-6	Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	0,3 %		

272	Natrijev 4-[(9,10-dihidro-4-hidroksi-9,10-diokso-1-antril)amino]toluen-3-sulfonat	Acid Violet 43	4430-18-6	224-618-7	Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	0,5 %		
273	1,4-benzendiamin, 2-(metoksimetil) 1,4-benzendiamin, 2-(metoksimetil)-sulfat	2-Methoxymethyl-p-Phenylenediamine 2-Methoxymethyl-p-Phenylenediamine Sulfate	33790-6-36-2 33790-6-37-3	679-526-3 638-749-6	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu. (b) Proizvodi namijenjeni bojenju trepavica		(a) (b) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ili trepavice ne smije prelaziti 1,8 % (izračunana kao slobodna baza) (b) Profesionalna upotreba	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: omjer za miješanje. „Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitajte i slijedite uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađima od 16 godina. Privremene tetovaže od 'crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme — ako ste ikada imali

								bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’.” (b) Na deklaraciji mora biti navedeno: omjer za miješanje. „Proizvod može izazvati jake alergijske reakcije. Pročitajte i slijedite uputva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađima od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Trepavice se ne smiju bojiti: — ako potrošač ima osip na

								licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme — ako je potrošač imao bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose ili trepavica — ako je potrošač u prošlosti imao reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’. Samo za profesionalnu upotrebu. U slučaju dodira s očima, odmah isprati.”
274	1-N-Metilmorfoliniumpropilamino-4-hidroksiantrakinon, metil sulfat	Hydroxyanthraquinone-aminopropyl Methyl	38866-20-5	254-161-9	Supstanca za bojenje kose u neoksidativni	0,5 %	— Ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima	Na deklaraciji mora biti navedeno:

		Morpholinium Methosulfate			m bojama za kosu		— Najveći sadržaj nitrozamina: 50 µg/kg — Čuvati u posudama bez nitrita	„Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'.”

275	Etanol, 2,2'-[[3-metil-4-[(E)-(4-nitrofenil)azo]fenil]imino]bis-	Disperse Red 17	3179-89-3	221-665-5	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu (b) Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	(b) 0,2 %	(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 2,0 % Za (a) i (b): — ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima, — najveći sadržaj nitrozamina: 50 µg/kg, — čuvati u posudama bez nitrita	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od 'crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose,

								— ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od „crne kane“.”
276	4-amino-5-hidroksi-3-(4-nitrofenilazo)-6-(fenilazo)-2,7-naftalendisulfonska kiselina, dinatrijeva so	Acid Black 1	1064-48-8	213-903-1	Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	0,5 %		
277	Dinatrijev 3-hidroksi-4-[(E)-(4-metil-2-sulfonatofenil)diazenil]-2-naftoat	Pigment Red 57	5858-81-1	227-497-9	Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	0,4 %		
278	2-(2-etoksietoksi)etanol dietilen-glikol monoetil-eter (DEGEE)	Ethoxydiglycol	111-90-0	203-919-7	(a) oksidativni i proizvodi za bojanje kose	(a) 7 %	(a) do (e): Nivo nečistoće etilen glikol u etoksidiglikol u mora biti ≤ 0,1 %. Ne koristiti u proizvodima za oči i proizvodima za njegu usne duplje.	
					(b) neoksidativni proizvodi za bojanje kose	(b) 5 %		
					(c) proizvodi koji se ispiraju osim proizvoda za bojanje kose	(c) 10 %		
					(d) ostali kozmetički proizvodi koji nisu u	(d) 2,6 %		

					spreju/raspršivaču			
					(e) sljedeći proizvodi u spreju/raspršivaču: mirisi, lakovi za kosu, antiperspiranti i dezodoransi	(e) 2,6 %		
279	di[2-[4-[(E)-2-[4-[bis(2-hidroksietil)aminofenil]vinil]piridin-1-ijev]butanoil]aminoetil]disulfanil diklorid	HC Red No. 17	14494 71-67-3		Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	0,5 %	- ne koristiti sa nitrozirajućim sredstvima - najveći udio nitrozamina: 50 µg/kg - čuvati u posudama bez nitrata	
280	di[2-[4-[(E)-2-[2,4,5-trimetoksifenil]vinil]piridin-1-ijev]butanoil]aminoetil]disulfanil dihlorid	HC Yellow No. 17	14508 01-55-4		Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	0,5 %	Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od 'crne kane' mogu	

								povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od 'crne kane'."
281	1H-pirazol-4,5-diamin, 1-heksil-, sulfat (2:1)	1-Hexyl 4,5-Diamino Pyrazole Sulfate	1361000-03-4		Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		Nakon miješanja u oksidativnim uslovima, najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 1,0 %.	Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina.

								Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'.”
282	4-hidroksi-2,5,6-triaminopirimidin sulfat	2,5,6-Triamino-4-Pyrimidinol Sulfate	1603-02-7	216-500-9	Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		Nakon miješanja u oksidativnim uslovima, najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 0,5 %.	Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva.

								Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'.”
283	2-[(3-aminopirazolo[1,5-a]piridin-2-il)oksi]etanol hidroklorid	Hydroxyethoxy Aminopyrazolopyridine HCl	1079221-49-0	695-745-7	Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		Nakon miješanja u oksidativnim uslovima, najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 2,0 %.	Na deklaraciji mora biti navedeno: Odnos miješanja. „Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije.

							Nakon mešanja pod oksidativnim uslovima, maksimalna koncentracija koja se primenjuje na kosu ne sme preći 2,0%	Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane'.”
284	fenol, 3-amino-2,6-dimetil	3-Amino-2,6-Dimethylphenol	6994-64-5	230-268-6	Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se	Na deklaraciji mora biti navedeno: Omjer za miješanje.

							nanosi na kosu ne smije prelaziti 2,0 %	„Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose, — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’.”

285	2-naftalenaminij, 8-[(4-amino-3-nitrofenil)azo]-7-hidroksi-N,N,N-trimetil-, hlorid	Basic Brown 17	68391-32-2	269-944-0	Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	2,0 %		
286	3-amino-7-(dimetilamino)-2-metoksifenoksazin-5-ijev hlorid	Basic Blue 124	67846-56-4	267-370-5	Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	0,5 %	— ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima — najveći udio nitrozamina: 50 µg/kg — čuvati u posudama bez nitrita	Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitati i slijediti uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađim od 16 godina. Privremene tetovaže od 'crne kane' mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako na licu imate osip ili imate osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme, — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose,

								— ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od 'crne kane'."
287	Kikirikijevo ulje, ekstrakti i derivati	Arachis Hypogaea Oil	8002-03-7	232-296-4			Najveća koncentracija kikirikijevih bjelančevina: 0,5 ppm ⁽²²⁾	
		Arachis Hypogaea Seedcoat Extract	8002-03-7	232-296-4				
		Arachis Hypogaea Flour	8002-03-7	232-296-4				
		Arachis Hypogaea Fruit Extract	8002-03-7	232-296-4				
		Arachis Hypogaea Sprout Extract						
		Hydrogenated Peanut Oil	68425-36-5	270-350-9				
		Peanut Acid	91051-35-3	270-350-9				
		Peanut Glycerides	91744-77-3	294-643-6				

		Peanut Oil PEG-6 Esters	68440-49-3				
		Peanutamide MEA	93572-05-5	297-433-2			
		Peanutamide MIPA					
		Potassium Peanutate	61789-56-8	263-069-8			
		Sodium Peanutamphoacetate					
		Sodium Peanutate	61789-57-9	263-070-3			
		Sulfated Peanut Oil	73138-79-1	277-298-6			
288	Hidrolizirane pšenične bjelančevine	Hydrolyzed Wheat Protein	94350-06-8 / 222400-28-4 / 70084-87-6 / 100209-50-5	305-225-0 / 309-358-5		Najveća prosječna molekulska masa peptida u hidrolizatima: 3,5 kDa ⁽²³⁾	

289	ekstrakt cvijeta <i>Tagetes minuta</i> ⁽²⁴⁾ ulje cvijeta <i>Tagetes minuta</i> ⁽²⁵⁾	ekstrakt cvijeta <i>Tagetes minuta</i> ulje cvijeta <i>Tagetes minuta</i>	91770-75-1; 91770-75-1/8016-84-0	294-862-7; 294-862-7	(a) proizvodi koji se ne ispiraju	(a) 0,01 %	Za (a) i (b): sadržaj α -tertienila (tertiofena) u ekstraktu/ulju $\leq 0,35$ %. Za (a): ne smije se upotrebljavati u proizvodima za zaštitu od sunca i proizvodima koji se stavljaju na tržište radi izlaganja prirodnim/vještačkim UV-zrakama. Za (a) i (b): u slučaju kombinirane upotrebe s <i>Tagetes patula</i> (unos 309) ukupni kombinirani sadržaj <i>Tagetes</i> u gotovom preparatu ne smiju preći maksimalne granice koncentracije u koloni g.	
					(b) proizvodi koji se ispiraju	(b) 0,1 %		
290	ekstrakt cvijeta <i>Tagetes patula</i> ⁽¹³⁾ ulje cvijeta <i>Tagetes patula</i> ⁽¹⁴⁾	ekstrakt cvijeta <i>Tagetes patula</i> ulje cvijeta <i>Tagetes patula</i>	91722-29-1; 91722-29-1/8016-84-0	294-431-3; 294-431-3/-	(a) proizvodi koji se ne ispiraju	(a) 0,01 %	Za (a) i (b): sadržaj α -tertienila (tertiofena) u ekstraktu/ulju $\leq 0,35$ %. Za (a): ne smije se upotrebljavati u	
					(b) proizvodi koji se ispiraju	(b) 0,1 %		

						proizvodima za zaštitu od sunca i proizvodima koji se stavljaju na tržište radi izlaganja prirodnim/vještačkim UV-zrakama. Za (a) i (b): u slučaju kombinirane upotrebe s <i>Tagetes minuta</i> (unos 308) ukupni kombinirani sadržaj <i>Tagetes</i> u gotovom preparatu ne smije preći maksimalne granice vrijednosti koncentracije ukoloni g.		
291	1-(4-hlorofenoksi)-1-(imidazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-on	Climbazole	38083-17-9	253-775-4	Šampon protiv peruti koji se ispira ⁽¹⁵⁾	2,0 % ⁽¹⁵⁾	Za namjene različite od sprečavanja razvoja mikroorganizama u proizvodu. Ta namjena mora biti jasna iz načina predstavljanja proizvoda. ⁽¹⁵⁾	
292	2-furaldehid	Furfural	98-01-1	202-627-7		0,001 %		

293	2-hidroksietil-metakrilat ⁽¹⁶⁾	HEMA	868-77-9	212-782-2	Proizvodi za nokte		Samo profesionalna upotreba	Samo za profesionalnu upotrebu Može izazvati alergijsku reakciju
294	11,14-dioxa-2,9-diazaheptadek-16-enska kiselina, 4,4,6,16-tetrametil-10,15-diokso, 2-[(2-metil-1-okso-2-propenil)oksi]etil ester ⁽¹⁷⁾	DI-HEMA TRIMETHYLHEXYL DICARBAMATE	41137-60-4 / 72869-86-4	255-239-5 / 276-957-5	Proizvodi za nokte		Samo profesionalna upotrebu	Samo za profesionalnu upotrebu Može izazvati alergijsku reakciju
295	4-(3-aminopirazolo[1,5-A]piridin-2-il)-1,1-dimetilpiperazin-1-ium-klorid-hidroklorid	Dimethylpiperaziniu m Aminopyrazolopyridine HCl	12565-53-33-9	813-255-5	Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu		Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 2 % (izračunata kao slobodna baza)	Na deklaraciji mora biti navedeno: omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitajte i slijedite upustvo. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađima od 16 godina. Privremene tetovaže od „crne kane” mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako imate osip na licu ili

							osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’.”
296	1-(3-((4-aminofenil)amino)propil)-3-metil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium-klorid-hidroklorid	Methylimidazoliumpr opyl p-phenylenediamine HCl	22015 8-86-1		Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojama za kosu	Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 2 % (izračunata kao slobodna baza)	Na deklaraciji mora biti navedeno: omjer za miješanje. „Boje za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitajte i slijedite uputstva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađima od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu:

								— ako imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od 'crne kane'."
297	Di-[2-[(<i>E</i>)-2-[4-[bis(2-hidroksietil)aminofenil]vinil]piridin-1-ium]-etil]disulfid dimetansulfonat	HC Orange No. 6	14496-53-83-1		Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	Od 3. lipnja 2021: 0,5 %	U metansulfonatima, a posebno etil-metansulfonatu, ne smije biti nečistoća.	
298	natrijev 4-[(2-hidroksi-1-naftil)azo]benzensulfonat	Acid Orange 7	633-96-5	211-199-0	Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	Od 3. juna 2021: 0,5 %		
299	4,4'-(4,5,6,7-tetrabrom-1,1-dioksido-3 <i>H</i> -2,1-benzoksatriol-3-iliden)bis-2,6-dibromfenol	Tetrabromophenol Blue	4430-25-5	224-622-9	(a) Supstanca za bojenje kose u oksidativnim bojilima za kosu	(b) Od 3. juna 2021: 0,2 %	(a) Nakon miješanja u oksidativnim uslovima najveća koncentracija koja se nanosi na kosu ne smije prelaziti 0,2 %	(a) Na deklaraciji mora biti navedeno: omjer za miješanje.

					(b) Supstanca za bojenje kose u neoksidativni m bojama za kosu		(izračunata kao slobodna baza)	„Bojila za kosu mogu izazvati jake alergijske reakcije. Pročitajte i slijedite uputva. Ovaj proizvod nije namijenjen osobama mlađima od 16 godina. Privremene tetovaže od ,crne kane’ mogu povećati rizik od alergijske reakcije. Ne bojite kosu: — ako imate osip na licu ili osjetljivo, nadraženo ili oštećeno tjeme — ako ste ikada imali bilo kakvu reakciju nakon bojenja kose — ako ste u prošlosti imali reakciju na privremenu tetovažu od ,crne kane’.”

300	<i>Indigofera tinctoria</i> , osušeni i smrvljeni listići (prah) <i>Indigofera tinctoria</i> <i>L</i>	<i>Indigofera tinctoria</i> leaf <i>Indigofera tinctoria</i> leaf powder <i>Indigofera tinctoria</i> leaf extract <i>Indigofera tinctoria</i> extract	84775-63-3	283-892-6	Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim bojama za kosu	25 %.		
301	Titanijev dioksid u obliku praha koji sadržava najmanje 1 % čestica aerodinamičkog promjera ≤ 10 µm	Titanium Dioxide	13463-67-7/1317-70-0/1317-80-2	236-675-5/21280-1/215-282-2	(a) proizvodi za lice u obliku rasutog praha (b) proizvodi za kosu u aerosolnom raspršivaču (c) ostali proizvodi	(a) 25 %; (b) 1,4 % za opće potrošače i 1,1 % za profesionalnu upotrebu.	(a) (b) Samo u pigmentnom obliku (c) Ne upotrebljavati u primjenama koje udisanjem mogu dovesti do izloženosti pluća krajnjeg korisnika	
302	1,3-dihidroksi-2-propanon	Dihidroksiaceton	96-26-4	202-494-5	(a) Supstanca za bojenje kose u neoksidativnim proizvodima za bojenje kose ⁽¹⁸⁾ (b) Proizvodi za	(a) 6,25 % (b) 10 %		

					samopotamnji vanje ⁽¹⁸⁾			
303	Methyl- <i>N</i> - methylantranilate ⁽¹⁹⁾		85-91- 6	201- 642- 6	(a) Proizvodi koji se ne ispiraju	(a) 0,1 %	Za (a): ne smije se upotrebljavati u proizvodima za zaštitu od sunca i proizvodima koji se stavljaju na tržište radi izlaganja prirodnim ili vještačkim UV- zrakama.	
					(b) Proizvodi koji se ispiraju	(b) 0,2 %	Za (a) i (b): — ne koristiti s nitrozirajućim sredstvima, — maksimalni sadržaj nitrozamina: 50 µg/kg, — čuvati u posudama bez nitrita.	
304	Metil 2-hidroksibenzoat ⁽³⁸⁾	Methyl Salicylate	119- 36-8	204- 317- 7	(a) proizvodi za njegu kože koji se ne ispiraju (osim šminke za lice, losiona za tijelo u obliku spreja/aerosola	(a) 0,06 %	Ne koristiti u preparatima za djecu mlađu od šest godina, sa izuzetkom (k) „Pasta za zube”. Prisutnost supstanci navodi se na spisku sastojaka iz člana 19.	

				, dezodoransa u obliku spreja/aerosola i mirisa na bazi hidroalkoholnih supstanci) i proizvodi za njegu kose koji se ne ispiraju (osim proizvoda u obliku spreja/aerosola)		stava 1. tačke (g) ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
				(b) šminka za lice (osim proizvoda za usne, šminke za oči i proizvoda za uklanjanje šminke)	(b) 0,05 %		
				(c) šminka za oči i proizvodi za uklanjanje šminke	(c) 0,002 %		
				(d) proizvodi za njegu kose koji se ne	(d) 0,009 %		

				ispiraju (u obliku spreja/aerosola)			
				(e) dezodorans u obliku spreja/aerosola	(e) 0,003 %		
				(f) losion za tijelo u obliku spreja/aerosola	(f) 0,04 %		
				(g) proizvodi za njegu kože koji se ispiraju (osim proizvoda za pranje ruku) i proizvodi za njegu kose koji se ispiraju	(g) 0,06 %		
				(h) proizvodi za pranje ruku	(h) 0,6 %		
				(i) mirisi na bazi hidroalkoholnih supstanci	(i) 0,6 %		

					(j) proizvodi za usne	(j) 0,03 %		
					(k) pasta za zube	(k) 2,52 %		
					(l) tečnost za ispiranje usne duplje za djecu uzrasta od 6 do 10 godina	(l) 0,1 %		
					(m) tečnost za ispiranje usne duplje za djecu stariju od 10 godina i odrasle	(m) 0,6 %		
					(n) sprej za usta	(n) 0,65 %		
305	2,6-di- <i>tert</i> -butil- <i>p</i> -krezol; 2,6-di- <i>tert</i> -butil-4-metilfenol ⁽²⁰⁾	BHT	128-37-0	204-881-4	a) Tečnost za ispiranje usne duplje b) Pasta za zube c) Ostali proizvodi koji se ne	a) 0,001 % b) 0,1 % c) 0,8 %		

					odstranjuju i proizvodi koji se ispiraju			
306	1 <i>H</i> -inden-1,3(2 <i>H</i>)-dion, 2-(2-kinolinil)-, sulfoniran, natrijeve soli (CI 47005) ⁽²¹⁾	Acid Yellow 3	8004-92-0	305-897-5	Neoksidativni proizvodi za bojenje kose	0,5 %		
307	[3 <i>R</i> -(3 α ,3 α β ,7 β ,8 α)]-1-(2,3,4,7,8,8a-heksahidro-3,6,8,8-tetrametil-1 <i>H</i> -3a,7-metanoazulen-5-il)etan-1-on ⁽²⁵⁾	Acetyl Cedrene	32388-55-9	251-020-3				
308	Pentil-2-hidroksibenzoat ⁽²⁵⁾	Amyl Salicylate	2050-08-0	218-080-2			Prisutnost supstanci navodi se na spisku sastojaka ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
309	1-metoksi-4-(1 <i>E</i>)-1-propen-1-il-benzen (trans-anetol) ⁽²⁵⁾	Anethole	104-46-1/ 4180-23-8	203-205-5/ 224-			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je	

				052-0			koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
310	Benzaldehid ⁽²⁵⁾	Benzaldehyde	100-52-7	202-860-4			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
311	Bornan-2-on; 1,7,7-trimetilbi-ciklo[2.2.1]-2-heptanon ⁽²⁵⁾	Camphor	76-22-2/21368-68-3/464-49-	200-945-0/244-350-4/20			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je	

			3/464-48-2	7-355-2/207-354-7			koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju	
312	(1 <i>R</i> ,4 <i>E</i> ,9 <i>S</i>)-4,11,11-trimetil-8-metilenbiklo[7.2.0]-undek-4-en ⁽²⁵⁾	Beta-Caryophyllene	87-44-5	201-746-1			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
313	2-metil-5-(prop-1-en-2-il)cikloheks-2-en-1-on;(5 <i>R</i>)-2-metil-5-prop-1-en-2-ilcikloheks-2-en-1-on;(5 <i>S</i>)-2-metil-5-prop-1-	Carvone	99-49-0/6485-40-1/22449-16-8	202-759-5/2249-352-5/21			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je	

	en-2-ilcikloheks-2-en-1-on ⁽²⁵⁾			8-827-2			koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiruaju	
314	2-metil-1-fenil-2-propil acetat; dimetilbenzil karbinil acetat ⁽²⁵⁾	Dimethyl Phenethyl Acetate	151-05-3	205-781-3			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
315	oksaciklohepta-dekan-2-on ⁽²⁵⁾	Hexadecanolactone	109-29-5	203-662-0			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je	

							koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
316	1,3,4,6,7,8-heksahidro-4,6,6,7,8,8-heksametilciklopenta- γ -2-benzopiran ⁽²⁵⁾	Hexamethylindanopyran	1222-05-5	214-946-9			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
317	3,7-dimetil okta-1,6-dien-3-il acetat ⁽²⁵⁾	Linalyl Acetate	115-95-7	204-116-4			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je	

							koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
318	Mentol; dl-mentol; l-mentol d-mentol ⁽²⁵⁾	Menthol	89-78-201- 1/1490939- -04- 0/21 6/22166- -51- 074- 5/15354/21 6-60-28- 690- 9/23 9- 387- 8				Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
319	3-metil-5-(2,2,3-trimetil-3-ciklopentenil)pent-4-en-2-ol ⁽²⁵⁾	Trimethylcyclopentenyl Methylisopentenol	67801-20-1	267-140-4			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je	

							koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
320	o-hidroksi-benzaldehid ⁽²⁵⁾	Salicylaldehyde	90-02-8	201-961-0			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
321	5-(2,3-dimetil- triciklo[2.2.1.0 ² ,6]-hept-3- il)-2-metilpent-2-en-1-ol (alfa-santalol);	Santalol	11031-45-1/ 115-71-9/	234-262-4/			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je	

	[1 <i>S</i> -[1 <i>a</i> ,2 <i>a</i> (<i>Z</i>),4 <i>a</i>]]-2-metil-5-(2-metil-3-metilenbiklo[2.2.1]hept-2-il)-2-penten-1-ol (beta-santalol) ⁽²⁵⁾		77-42-9	204-102-8/ 201-027-2			koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiru — 0,01 % u proizvodima koji se ispiru.	
322	[1 <i>R</i> -(1 <i>alfa</i>)]-alfa-etenildekahidro-2-hidroksi-a,2,5,5,8 <i>a</i> -pentametil-1-naftalenpropanol ⁽²⁵⁾	Sclareol	515-03-7	208-194-0			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
323	2-(4-metilcikloheks-3-en-1-il)propan-2-ol; <i>p</i> -ment-1-en-8-ol (alfa-terpineol); 1-metil-4-(1-metilvinil)cikloheksan-1-ol (beta-terpineol); 1-metil-4-(1-	Terpineol	8000-41-7/ 98-55-5/ 138-87-4/	232-268-1/ 202-680-6/			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je	

	metiletiliden)cikloheksan-1-ol (gama-terpineol) ⁽²⁵⁾		586-81-2	205-342-6/ 209-584-3			koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
324	1-(1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidro-2,3,8,8-tetrametil-2-naftil)etan-1-on; 1-(1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidro-2,3,5,5-tetrametil-2-naftil)etan-1-on; 1-(1,2,3,5,6,7,8,8a-oktahidro-2,3,8,8-tetrametil-2-naftil)etan-1-on; 1-(1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahidro-2,3,8,8-tetrametil-2-naftil)etan-1-on ⁽²⁵⁾	Tetramethyl acetyloctahydronaphthalenes	54464-57-2/ 54464-59-4/ 68155-66-8/ 68155-67-9/	259-174-3/25 9-175-9/26 8-978-3/26 8-979-9/			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
325	3-(2,2-dimetil-3-hidroksipropil)toluen ⁽²⁵⁾	Trimethylbenzenepropanol	103694-68-4	403-140-4			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je	

							koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
326	4-hidroksi-3-metoksibenz- aldehid ⁽²⁵⁾	Vanillin	121- 33-5	204- 465- 2			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
327	Ulje i ekstrakt cvijeta <i>Cananga odorata</i> ; ulje i ekstrakt cvijeta ylang ylang ⁽²⁵⁴⁾	Cananga Odorata Flower Extract; Cananga Odorata Flower Oil	83863 -30-3/ 8006- 81- 3/6860	281- 092- 1/—/ —/			Prisutnost supstanci navodi se kao „Cananga Odorata Oil/Extract” na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o	

			6-83-7/ 93686 -30-7	297-681- 1			kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
328	Ulje lista <i>Cinnamomum cassia</i> ⁽²⁵⁾	Cinnamomum Cassia Leaf Oil	8007-80-5/ 84961 -46-6	—/ 284-635- 0			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
329	Ulje kore <i>Cinnamomum zeylanicum</i> ⁽²⁵⁾	Cinnamomum Zeylanicum Bark Oil	8015-91-6/	—/			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o	

			84649-98-9	283-479-0			kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
330	Ulje cvijeta <i>Citrus aurantium</i> , <i>amara</i> i <i>dulcis</i> (25)	Citrus Aurantium Amara Flower Oil	72968-50-4	277-143-2			Prisutnost supstanci navodi se kao „Citrus Aurantium Flower Oil” na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
		Citrus Aurantium Dulcis Flower Oil	8028-48-6/ 8016-38-4	232-433-8/—				

331	Ulje kore <i>Citrus aurantium</i> , <i>amara</i> i <i>dulcis</i> (²⁵)	Citrus Aurantium Amara Peel Oil	68916 -04- 1/7296 8-50-42	—/ 277- 143- 2			Prisutnost supstanci navodi se kao „Citrus Aurantium Peel Oil” na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od:	
		Citrus Aurantium Dulcis Peel Oil; Citrus Sinensis Peel Oil	97766 -30- 8/8028/ -48-6/ 8008- 57-9	307- 891- 8/ 232- 433- 8/ —			— 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
332	Ulje <i>Citrus aurantium bergamia</i> (bergamotovo ulje) (²⁵)	Citrus Aurantium Bergamia Peel Oil	8007- 75-8 89957 -91-5 68648 -33-9/ 8007- 75-8/ 85049 -52-1	616- 915- 9 289- 612- 9 —/ 616- 915- 9/ —			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju	

							— 0,01 % u proizvodima koji se inspiraju.	
333	Ulje <i>Citrus limon</i> ⁽²⁵⁾	Citrus Limon Peel Oil	84929 -31-7/ 8008- 56-8	284- 515- 8/ —			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne inspiraju — 0,01 % u proizvodima koji se inspiraju.	
334	Ulja <i>Cymbopogon citratu/schoenanthu/flex uosu</i> ⁽²⁵⁾	Cymbopogon Schoenanthus Oil	8007- 02- 1/8999 8-16-3	—/ 289- 754- 1			Prisutnost supstanci navodi se kao „Lemongrass Oil” na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od:	
		Cymbopogon Flexuosus Oil	91844 -92-7	295- 161- 9				
		Cymbopogon Citratu Leaf Oil	8007- 02-1/	295- 161- 9/29				

			91844-92-7	5-161-9			— 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
335	Ulje <i>Eucalyptus globulus</i> ⁽²⁵⁾	Eucalyptus Globulus Leaf Oil; Eucalyptus Globulus Leaf/Twig Oil	97926-40-4/ 8000-48-4/	308-257-3/ 616-775-9/			Prisutnost supstanci navodi se kao „Eucalyptus Globulus Oil” na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
336	Ulje <i>Eugenia caryophyllus</i> ⁽²⁵⁾	Eugenia Caryophyllus Leaf Oil	8000-34-8/80152/-97-	616-772-—/			Prisutnost supstanci navodi se kao „Eugenia Caryophyllus Oil” na	

			2/84961-50-2	284-638-7			spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od:	
		Eugenia Caryophyllus Flower Oil	84961-50-2	284-638-7			— 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju	
		Eugenia Caryophyllus Stem oil	84961-50-2	284-638-7			— 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
		Eugenia Caryophyllus Bud oil	84961-50-2	284-638-7				
337	Ulje i ekstrakt <i>Jasminum grandiflorum/officinale</i> ⁽²⁵⁾	Jasminum Grandiflorum Flower Extract; Jasminum Officinale Oil; Jasminum Officinale Flower Extract	84776-64-7/ 90045-94-6/8022-96-6/8024-43-9 90045-94-6	283-993-5/ 289-960-1/—/ — 289-960-1			Prisutnost supstanci navodi se kao „Jasmine Oil/Extract” na na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju	

							— 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
338	Ulje <i>Juniperus virginiana</i> ⁽²⁵⁾	Juniperus Virginiana Oil; Juniperus Virginiana Wood Oil	8000- 27- 9/8508 5-41-2	—/ 285- 370- 3			Prisutnost tvari navodi se kao „Juniperus Virginiana Oil” na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiru — 0,01 % u proizvodima koji se ispiru.	
339	Ulje <i>Laurus nobilis</i> ⁽²⁵⁾ ⁽²⁷⁾	Laurus Nobilis Leaf Oil	8002- 41-3/ 8007- 48-5/ 84603 -73-6	—/ —/ 283- 272- 5			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima	

							koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
340	Ulje/ekstrakt <i>Lavandula hybrida</i> ;	Lavandula Hybrida Oil; Lavandula Hybrida Extract; Lavandula Hybrida Flower Extract;	91722-69-9/ 8022-15-9/ 93455-96-0/ 93455-97-1/ 92623-76-2	294-470-6/ —/ —/ —/ 296-408-3			Prisutnost supstanci navodi se kao „Lavandula Oil/Extract” na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od:	
	Ulje/ekstrakt <i>Lavandula intermedia</i> ;	Lavandula Intermedia Flower/Leaf/Stem Extract; Lavandula Intermedia Flower/Leaf/Stem Oil; Lavandula Intermedia Oil	84776-65-8/ 8000-28-0/ 90063-37-9	283-994-0/ —/ 289-995-2			— 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
	Ulje/ekstrakt <i>Lavandula angustifolia</i> ⁽²⁵⁾	Lavandula Angustifolia Oil; Lavandula Angustifolia Flower/Leaf/Stem Extract	84776-65-8/ 8000-28-0/ 90063-37-9	283-994-0/ —/ 289-995-2				

				289- 995- 2				
341	Ulje <i>Mentha piperita</i> ⁽²⁵⁾	Mentha Piperita Oil	8006- 90-4/ 84082 -70-2	—/ 282- 015- 4			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
342	Ulje <i>Mentha spicata</i> (ulje klasaste metvice) ⁽²⁵⁾	Mentha Viridis Leaf Oil	8008- 79-5/ 84696 -51-5	616- 927- 4/ 283- 656- 2			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju	

							— 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
343	Ekstrakt <i>Narcissus poeticus/pseudonarcissus/jonquilla/tazetta</i> ⁽²⁵⁾	Narcissus Poeticus Extract	90064-26-9/ 68917-12-4	290-087-3/ —			Prisutnost tvari navodi se kao „Narcissus Extract” na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
		Narcissus Pseudonarcissus Flower Extract	90064-27-0	290-088-9				
		Narcissus Jonquilla Extract Narcissus Tazetta Extract	90064-25-8	290-086-8				
344	Ulje <i>Pelargonium graveolens</i> ⁽²⁵⁾	Pelargonium Graveolens Flower Oil	90082-51-2/ 8000-46-2	290-140-0/—			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima	

							koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
345	Ulje <i>Pogostemon cablin</i> ⁽²⁵⁾	Pogostemon Cablin Oil	8014- 09-3/ 84238 -39-1	—/ 282- 493- 4			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
346	Ulje/ekstrakt cvijeta <i>Rosa damascena</i> ;	Rosa Damascena Flower Oil; Rosa Damascena Flower Extract	8007- 01-0/ 90106 -38-0/	—/ 290- 260- 3			Prisutnost supstanci navodi se kao „Rose Flower Oil/Extract” na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je	
	Ulje/ekstrakt cvijeta <i>Rosa alba</i> ;	Rosa Alba Flower Oil; Rosa Alba Flower Extract	93334 -48-6	297- 122- 1				

	Ulje cvijeta <i>Rosa canina</i> ;	Rosa Canina Flower Oil	84696-47-9	283-652-0			koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
	Ulje/ekstrakt <i>Rosa centifolia</i> ;	Rosa Centifolia Flower Oil; Rosa Centifolia Flower Extract	84604-12-6	283-289-8				
	Ulje cvijeta <i>Rosa gallica</i> ;	Rosa Gallica Flower Oil	84604-13-7	283-290-3				
	Ulje cvijeta <i>Rosa moschata</i> ;	Rosa Moschata Flower Oil	—	—				
	Ulje cvijeta <i>Rosa rugosa</i> ⁽²⁵⁾	Rosa Rugosa Flower Oil	92347-25-6	296-213-3				
347	Ulje <i>Santalum album</i> ⁽²⁵⁾	Santalum Album Oil	8006-87-9/ 84787-70-2	—/ 284-111-1			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima	

							koji se ispiraju.	
348	Fenol, 2-metoksi-4-(2-propenil)-, acetat ⁽²⁵⁾	Eugenyl Acetate	93-28-7	202-235-6			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
349	2,6-oktadien-1-ol, 3,7-dimetil-,1-acetat, (2E)- ⁽²⁵⁾	Geranyl Acetate	105-87-3	203-341-5			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima	

							koji se ispiraju.	
350	2-metoksi-4-prop-1-enilfenilacetat ⁽²⁵⁾	Isoeugenyl Acetate	93-29-8	202-236-1			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima koji se ispiraju.	
351	2,6,6-trimetilbiklo[3.1.1]hept-2-en (alfa-pinen); 6,6-dimetil-2-metilenbiklo[3.1.1]heptan (beta-pinen) ⁽²⁵⁾ ⁽²⁶⁾	Pinene	80-56-8/ 7785-70-8/ 127-91-3/ 18172-67-3	201-291-9/ 232-087-8/ 204-872-5/24 2-060-2			Prisustvo supstanci navodi se na spisku sastojaka u skladu sa Zakonom o kozmetičkim proizvodima ako je koncentracija veća od: — 0,001 % u proizvodima koji se ne ispiraju — 0,01 % u proizvodima	

							koji se ispiraju. Vrijednost peroksida mora biti manja od 10 mmola/L. ⁽¹⁵⁾	
352	Hidroksiapatit ⁽²⁸⁾	Hidroksiapatit (nano)	1306- 06-5	215- 145- 7	(a) Pasta za zube (b) Tečnost za ispiranje usne duplje	(a) 10 % (b) 0,465 %	Za (a) i (b): Ne upotrebljavati u primjenama koje udisanjem mogu dovesti do izloženosti pluća krajnjeg korisnika. Dopušteni su samo nanomaterijali koji imaju sljedeće karakteristike: — [sastavljeni od] čestica u obliku štapića od kojih je kod najmanje 95,8 % (po broju čestica) omjer širine i visine manji od 3, a kod preostalih 4,2 % omjer širine i visine ne prelazi 4,9 — čestice su nepremazane i	

							nisu površinski modificirane.	
353	Genisteol; 4',5,7-trihidroksiizoflavon; 5,7-dihidroksi-3-(4-hidroksifenil)-4-benzopiron ⁽²⁹⁾	Genistein	446-72-0	207-174-9		0,007 %		
354	Daidzeol; 4',7-dihidroksiizoflavon; 7-hidroksi-3-(4-hidroksifenil)-4-benzopiron ⁽²⁹⁾	Daidzein	486-66-8	207-635-4		0,02 %		
355	5-hidroksi-2-(hidroksimetil)-4H-piran-4-on ⁽²⁹⁾	Kojic Acid	501-30-4	207-922-4	proizvodi za lice i ruke	1 %		
356	(2E,4E,6E,8E)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilcikloheksen-1-il)nona-2,4,6,8-tetraen-1-ol ⁽²⁹⁾	Retinol	11103-57-4/68-26-8	234-328-2/200-683-7	(a) losion za tijelo (b) ostali proizvodi koji se ne ispiraju i oni koji se ispiraju	(a) 0,05 % retinol ekvivalenta (b) 0,3 % RE		Za sve kozmetičke proizvode koji sadržavaju Retinol, Retinyl Acetate ili Retinyl Palmitate obvezna je sljedeća oznaka: „Sadrži vitamin A. Prije korištenja uzmite u obzir svoj dnevni unos tog vitamina”.
	[(2E,4E,6E,8E)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilcikloheksen-1-il)nona-2,4,6,8-tetraenil] acetat ⁽²⁹⁾	Retinyl Acetate	127-47-9	204-844-2				
	[(2E,4E,6E,8E)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilcikloheksen-1-	Retinyl Palmitate	79-81-2	201-228-5				

	il)nona-2,4,6,8-tetraenil] heksadekanoat ⁽¹⁶⁾							
357	4-hidroksifenil-alfa-D-glukopiranozid ⁽²⁹⁾	Alpha-Arbutin	84380-01-8	617-561-8	(a) krema za lice (b) losion za tijelo	(a) 2 % (b) 0,5 %	Nivo hidrokinona mora biti što niža u formulacijama koje sadrže Alpha-Arbutin i ne smije biti veća od neizbježne prisutnosti u tragovima.	
358	4-hidroksifenil-beta-D-glukopiranozid ⁽²⁹⁾	Arbutin	497-76-7	207-850-3	krema za lice	7 %	Nivo hidrokinona mora biti što niža u formulacijama koje sadrže Arbutin i ne smije biti veća od neizbježne prisutnosti u tragovima.	

(1)
Ove supstance smiju se upotrebljavati pojedinačno ili u kombinaciji, pod uslovom da zbir odnosa koncentracija svake od njih u kozmetičkom proizvodu, izražen u odnosu na najveću dozvoljenu koncentraciju svake supstance, ne prelazi 1.

(2)
Koncentracija natrijumovog, kalijumovog ili litijumovog hidroksida izražava se kao maseni udio natrijumovog hidroksida. U slučaju smješa, zbir ne smije biti veći od ograničenja navedenih u stupcu g.

(3)
Koncentracija natrijumovog, kalijumovog ili litijumovog hidroksida izražava se kao masa natrijumovog hidroksida.

(4)
Samo za proizvode koji se mogu upotrebljavati za djecu mlađu od tri godine.

(5)
Ovo ograničenje primjenjuje se na supstancu, a ne na gotov kozmetički proizvod.

(6)
Zbir tih supstanci korišćenih u kombinaciji ne smije biti veći od ograničenja navedenog pod „Najveća koncentracija u gotovom proizvodu”.

(7)

Slobodna baza i soli ovog sastojka boje za kosu dozvoljene su za upotrebu, osim ako nijesu zabranjene na osnovu ovog Priloga – Lista 1.

(8)

Za druge upotrebe kalijum hidroksida vidjeti Prilog – Lista 2, unos 15d.

(9)

Za druge upotrebe kalijum hidroksida vidjeti Prilog – Lista 2, unos 15a.

(10)

Od 25. septembra 2018. godine kozmetički proizvodi koji sadrže kikirikijevo ulje, ekstrakte ili derivate i nijesu u skladu s ovim ograničenjem ne stavljaju se na tržište Unije.

Od 25. decembra 2018. godine takvi proizvodi nijesu dostupni na tržištu Unije.

(11)

Od 1. maja 2019. godine kozmetički proizvodi koji sadrže tu supstancu i nijesu u skladu s ograničenjima ne stavljaju se na tržište Unije.

Od 1. avgusta 2019. godine takvi proizvodi nijesu dostupni na tržištu Unije.

(12)

Od 1. maja 2019. godine kozmetički proizvodi koji sadrže tu supstancu i nijesu u skladu s ograničenjima ne stavljaju se na tržište Unije.

Od 1. avgusta 2019. godine takvi proizvodi nijesu dostupni na tržištu Unije.

(13)

Od 1. maja 2019. godine kozmetički proizvodi koji sadrže tu supstancu i nijesu u skladu s ograničenjima ne stavljaju se na tržište Unije.

Od 1. avgusta 2019. godine takvi proizvodi nijesu dostupni na tržištu Unije.

(14)

Od 1. maja 2019. godine kozmetički proizvodi koji sadrže tu supstancu i nijesu u skladu s ograničenjima ne stavljaju se na tržište Unije.

Od 1. avgusta 2019. godine takvi proizvodi nijesu dostupni na tržištu Unije.

(15)

Od 27. novembra 2019. godine kozmetički proizvodi koji sadrže 1-(4-hlorofenoksi)-1-(imidazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-on i nijesu u skladu s tim ograničenjima ne stavljaju se na tržište Unije.

Od 27. februara 2020. godine takvi proizvodi nijesu dostupni na tržištu Unije.

(16)

Od 3. juna 2021. godine proizvodi koji sadrže tu supstancu i nijesu u skladu s tim uslovima ne stavljaju se na tržište Unije.

Od 3. septembra 2021. godine takvi proizvodi nijesu dostupni na tržištu Unije.

(17)

Od 3. juna 2021. godine proizvodi koji sadrže tu supstancu i nijesu u skladu s tim uslovima ne stavljaju se na tržište Unije.

Od 3. septembra 2021. godine takvi proizvodi nijesu dostupni na tržištu Unije.

(18)

Od 26. januara 2022. godine proizvodi za bojenje kose i proizvodi za samopotamnjivanje koji sadrže tu supstancu i nijesu u skladu s ograničenjima ne stavljaju se na tržište Unije.

Od 22. aprila 2022. godine takvi proizvodi nijesu dostupni na tržištu Unije.

(19)

Od 21. avgusta 2022. godine kozmetički proizvodi koji sadrže tu supstancu i nijesu u skladu s ograničenjima ne stavljaju se na tržište Unije.

Od 21. novembra 2022. godine takvi proizvodi nijesu dostupni na tržištu Unije.

(20)

Od 1. jula 2023. godine kozmetički proizvodi koji sadrže tu supstancu i nijesu u skladu s ograničenjima ne stavljaju se na tržište Unije.

Od 1. januara 2024. godine takvi proizvodi nijesu dostupni na tržištu Unije.

(21)

Od 1. jula 2023. godine neoksidativni proizvodi za bojenje kose koji sadrže tu supstancu i nijesu u skladu s ograničenjima ne stavljaju se na tržište Unije.

Od 1. januara 2024. godine takvi proizvodi nijesu dostupni na tržištu Unije.

(22)

Kozmetički proizvodi koji sadrže tu supstancu i nijesu u skladu s ograničenjima mogu se stavljati na tržište Unije do 31. jula 2026. godine i biti dostupni na tržištu Unije do 31. jula 2028. godine.

(23)

Kozmetički proizvodi koji sadrže tu supstancu i nijesu u skladu s ograničenjima mogu se stavljati na tržište Unije do 31. jula 2026. godine i biti dostupni na tržištu Unije do 31. jula 2028. godine, ako su u skladu s ograničenjima koja su važila 15. avgusta 2023. godine.

(24)

Za upotrebu eteričnog ulja verbene (*Lippia citriodora* Kunth.) i njegovih derivata vidjeti Prilog – Lista 1, br. 450.

(25)

Kozmetički proizvodi koji sadrže tu supstancu i nijesu u skladu s ograničenjima mogu se stavljati na tržište Unije do 31. jula 2026. godine i biti dostupni na tržištu Unije do 31. jula 2028. godine.

(26)

Pošto je ova supstanca monoterpen, na nju se primjenjuje ograničenje peroksidne vrijednosti iz unosa 130 ovog Priloga.

(27)

Za upotrebu „ulja sjemena *Laurus nobilis* L.” vidjeti Prilog II, unos 359.

(28)

Od 1. februara 2025. godine kozmetički proizvodi koji sadrže tu supstancu i nijesu u skladu s ograničenjima ne stavljaju se na tržište Unije.

Od 1. novembra 2025. godine takvi proizvodi nijesu dostupni na tržištu Unije.

(29)

Od 1. februara 2025. godine kozmetički proizvodi koji sadrže tu supstancu i nijesu u skladu s uslovima ne stavljaju se na tržište Unije.

Od 1. novembra 2025. godine takvi proizvodi nijesu dostupni na tržištu Unije.

(30)

Od 1. novembra 2025. godine kozmetički proizvodi koji sadrže tu supstancu i nijesu u skladu sa zahtjevima ne stavljaju se na tržište Unije.

Od 1. maja 2027. godine takvi proizvodi nijesu dostupni na tržištu Unije.

422.

Na osnovu člana 4 stav 1 Zakona o nadzoru i kontroli proizvodnje i prometa određenih supstanci koje se mogu upotrijebiti u proizvodnji opojnih droga i psihotropnih supstanci* („Službeni list CG“, broj 3/26), Ministarstvo zdravlja, uz prethodno pribavljeno mišljenje Instituta za lijekove i medicinska sredstva i organizacione jedinice Ministarstva unutrašnjih poslova koja obavlja poslove policije, donijelo je

P R A V I L N I K
O SPISKU SUPSTANCI KOJE SE MOGU UPOTRIJEBITI U NEDOZVOLJENOJ
PROIZVODNJI OPOJNIH DROGA I PSIHOTROPNIH SUPSTANCI*

Član 1

Ovim pravilnikom utvrđuje se spisak supstanci koje se mogu upotrijebiti u nedozvoljenoj proizvodnji opojnih droga i psihotropnih supstanci (u daljem tekstu: prekursori).

Član 2

Spisak prekursora dat je u Prilogu koji je sastavni dio ovog pravilnika.

Član 3

Danom stupanja na snagu ovog pravilnika prestaje da važi Pravilnik o spisku supstanci koje se mogu upotrijebiti u proizvodnji opojnih droga i psihotropnih supstanci („Službeni list CG“, br. 58/10 i 96/24).

Član 4

Ovaj pravilnik stupa na snagu danom objavljivanja u „Službenom listu Crne Gore“.

*U ovaj pravilnik prenešena je Regulatorna Savjeta br. 111/2005 od 22. decembra 2004. godine o utvrđivanju pravila za nadzor trgovine prekursorima za droge između Unije i trećih zemalja i Regulatorna br. 273/2004 Evropskog Parlamenta i Savjeta od 11. februara 2004. godine, o prekursorima za droge

Broj: 04-040/26-766/7

Podgorica, 19. februara 2026. godine

Ministar,
dr **Vojislav Šimun**, s.r.

SPISAK PREKURSORA

KATEGORIJA 1

Naziv prekursora na crnogorskom i na engleskom jeziku (Precursors in Montenegrin and English language)	CA indeks imena, sinonimi i trgovački nazivi (Chemical Abstracts Index name, synonyms and trade names)	KN kod (1) CN code (2)	CAS broj (1) CAS No (2)
1-fenil-2-propanon (1-Phenyl-2-propanone)	Fenilacetone; P2P; BMK; Benzil metil keton (Phenylacetone; P2P; BMK; Benzyl methyl ketone)	2914 31 0 0	103-79-7
Dietil (fenilacetil) propandioat (DEPAD) (Diethyl(phenylacetyl) propanedioate (DEPAD))		2918 30 0 0	20320-59-6
Metil alfa-fenilacetoacetat (MAPA) (Methyl <i>alpha</i> -phenylacetoacetate (MAPA))	Metil 3-okso-2-fenilbutanoat (Methyl 3-oxo-2-phenylbutanoate)	2918 30 0 0	16648-44-5
Etil alfa-fenilacetoacetat (EAPA) (Ethyl <i>alpha</i> -phenylacetoacetate (EAPA))	Etil 3-okso-2-fenilbutanoat (Ethyl 3-oxo-2-phenylbutanoate)	Ex 2918 3 0 00	5413-05-8
2-metil-3-feniloksiran-2-karboksilna kiselina (BMK glicidna kiselina) (4) (2-methyl-3-phenyloxirane-2-carboxylic acid (BMK glycidic acid))		2918 99 9 0	25547-51-7
N-acetilantranilna kiselina (N-acetylanthranilic acid)	2-acetamidobenzojeva kiselina; Benzojeva kiselina, 2-(acetilamino)- (2-Acetamidobenzoic acid; Benzoic acid, 2-(acetylamino)-)	2924 23 0 0	89-52-1
Alfa-fenilacetoacetamid (APAA) (<i>Alpha</i> -phenylacetoacetamide (APAA))	Benzeneacetamid, α-acetil-; 3-Okso-2-fenilbutanamid (Benzeneacetamide, α -acetyl-; 3-Oxo-2-phenylbutanamide)	2924 29 7 0	4433-77-6
Alfa-fenilacetoacetonitril (APAAN) (<i>Alpha</i> -phenylacetoacetonitrile (APAAN))	3-okso-2-fenilbutannitril; Benzenacetonitril, α-acetil- (3-oxo-2-phenylbutanenitrile; Benzeneacetonitrile, α -acetyl-)	2926 40 0 0	4468-48-8
Izosafrol (cis + trans)	1,3-benzodioksol,5-(1-propenil)	2932 91 0 0	120-58-1

(Isosafrol (cis + trans))	(1,3-benzodioxole,5-(1-propenyl))		
3,4-metilendioksifenilpropan-2-on (3,4-methylenedioxyphenylpropan-2-one)	1-(1,3-benzodioksol-5-il)propan-2-on; 2-propanon, 1-[3,4(metilendioksi)fenil]-; 3,4-metilendioksifenil-2-propanon; MDP2P; Piperonil metil keton; PMK (1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)propan-2-one; 2-propanone, 1-[3,4(methylenedioxy)phenyl]-; 3,4-Methylenedioxyphenyl-2-propanone; MDP2P; Piperonyl methyl ketone; PMK)	2932 92 0 0	4676-39-5
Piperonal (Piperonal)	1,3-benzodioksol-5-karboksaldehid (1,3-benzodioxole-5-carboxaldehyde)	2932 93 0 0	120-57-0
Safrol (Safrole)	1,3-benzodioksol,5-(2-propenil)- (1,3-benzodioxole,5-(2-propenyl)-)	2932 94 0 0	94-59-7
Metil-3-okso-2-(3,4-metilendioksifenil)butanoat (MAMDPA) (Methyl-3-oxo-2-(3,4-methylenedioxyphenyl) butanoate (MAMDPA))	metil 2-(2H-1,3-benzodioksol-5-il)-3-oksobutanoat (methyl 2-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-oxobutanoate)	Ex 2932 9 9 00	1369021- 80-6
3-(1,3-benzodioksol-5-il)-2-metiloksiran-2-karboksilna kiselina (PMK glicidna kiselina) (5) (3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyloxirane-2-carboxylic acid (PMK glycidic acid))	3,4-MDP-2-P metil glicidna kiselina; 2-oksirankarboksilna kiselina, 3-(1,3-benzodioksol-5-il)-2-metil- (3,4-MDP-2-P methyl glycidic acid; 2-oxiranecarboxylic acid, 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-))	2932 99 0 0	2167189- 50-4

Izopropiliden(2-(3,4-metilen dioksifenil) acetil) malonate (IMDPAM) (Isopropylidene (2-(3,4-methylene-dioxyphenyl) acetyl) malonate)	5-[2-(1,3-benzodioksol-5-il)acetil]-2,2-dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion (5-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)acetyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione)	2932 99 00	
N-fenil-1-(2-feniletil) piperidin-4-amine (N-phenyl-1-(2-phenylethyl) piperidin-4-amine)	4-anilino-N-fenetilpiperidin (ANPP) (4-anilino-N-phenethylpiperidine (ANPP))	2933 36 0 0	21409-26-7
1-(2-feniletil)piperidin-4-on (1-(2-phenylethyl)piperidin-4-one)	N-fenetil-4-piperidon (NPP); 1-(2-feniletil)-piperidin-4-on (N-phenethyl-4-piperidone (NPP); 1-(2-phenylethyl)-piperidin-4-one)	2933 37 0 0	39742-60-4
N-fenilpiperidin-4-amin (4-AP) (N-phenylpiperidin-4-amine (4-AP))	N-fenil-4-piperidinamin; 4-piperidinamin, N-fenil- (N-Phenyl-4-piperidinamine; 4-Piperidinamine, N-phenyl-)	2933 39 9 9	23056-29-3
Terc-butil 4-anilinopiperidin-1-karboksilat (1-boc-4-AP) (Tert-butyl 4-anilinopiperidine-1-carboxylate (1-boc-4-AP))	4-terc-butil (fenilamino)piperidin-1-karboksilat; 4-(fenilamino)-1-piperidinkarboksilna kiselina, 1,1 dimetiletil ester (tert-Butyl-4-(phenylamino)piperidine-1-carboxylate; 4-(phenylamino)-1-piperidinecarboxylic acid, 1,1 dimethylethyl ester)	2933 39 9 9	125541-22-2
N-fenil-N-(piperidin-4-il) propanamid (Norfentanil) (N-phenyl-N-(piperidin-4-yl) propanamide (Norfentanyl))	Propanamid, N-fenil-N-4-piperidinil- (Propanamide, N-phenyl-N-4-piperidinyl-)	2933 39 9 9	1609-66-1
4-piperidon 4-piperidone	piperidin-4-on Piperidin-4-one	2933 39 9 9	41661-47-6

1-boc-4-piperidon 1-boc-4-piperidone	tert-butil 4-okso-piperidin-1-karboksilat tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate	2933 39 9 9	79099-07-3
Efedrin (Ephedrine)	[R-(R*,S*)]-α-[1-(metilamino)etil]-benzenmetanol ([R-(R*,S*)]-α-[1-(methylamino)ethyl]-benzenemethanol)	2939 41 0 0	299-42-3
Pseudoefedrin (Pseudoephedrine)	[S-(R*,R*)]-α-[1-(metilamino)etil]-benzenmetanol ([S-(R*,R*)]-α-[1-(methylamino)ethyl]-benzenemethanol)	2939 42 0 0	90-82-4
Norefedrin (Norephedrine)	(R*,S*)-α-(1-aminoetil)benzenmetanol ((R*,S*)-α-(1-aminoethyl)benzenemethanol)	2939 44 0 0	14838-15-4
Ergometrin (Ergometrine)	Ergolin-8-karboksamid,9,10-didehidro-N-(2-hidroksi-1-metiletil)-6-metil-, [8β(S)] (Ergoline-8-carboxamide,9,10-didehydro-N-(2-hydroxy-1-methylethyl)-6-methyl-, [8β(S)])	2939 61 0 0	60-79-7
Ergotamin (Ergotamine)	Ergotaman-3',6',18'-trion, 12'-hidroksi-2'-metil-5'-(fenilmetil)-, (5α) (Ergotaman-3',6',18'-trione, 12'-hydroxy-2'-methyl-5'-(phenylmethyl)-, (5α))	2939 62 0 0	113-15-5
Lizerginska kiselina (Lysergic acid)	(8β)-9,10-didehidro-6-metilergolin-8-karboksilna kiselina ((8β)-9,10-didehydro-6-methylergoline-8-carboxylic acid)	2939 63 0 0	82-58-6
(1R,2S)-(-)-hloroefedrin ((1R,2S)-(-)-chloroephedrine)		2939 79 9 0	110925-64-9
(1S,2R)-(+)-hloroefedrin		2939 79 9 0	1384199-95-4

((1S,2R)-(+)-chloroephedrine			
(1S,2S)-(+)-hloropseudoefedrin		2939 79 9 0	73393-61- 0
((1S,2S)-(+)-hloropseudoephedrine)			
(1R,2R)-(-)-hloropseudoefedrin		2939 79 9 0	771434- 80-1
((1R,2R)-(-)-hloropseudoephedrine)			
U ovu kategoriju spadaju i stereoizomerni oblici navedenih supstanci, a da to nije katin (³), kad god je postojanje takvih oblika moguće.			
U ovu kategoriju spadaju i soli navedenih supstanci, kad god je postojanje takvih soli, izuzev soli katina.			
⁽¹⁾ KN kod je „Kombinovana nomenklatura“ ili “Tarifna oznaka” ⁽²⁾ CAS broj je „Registarski broj međunarodnog registra hemikalija“, koji predstavlja jedinstveni numerički identifikator specifičan za svaku supstancu i njenu strukturu. CAS broj je specifičan za svaki izomer i za svaku so tog izomera. Potrebno je razumjeti da će CAS brojevi za soli gore navedenih supstanci biti različiti od navedenih. ⁽³⁾ Takođe nazvan (+)-norpseudoefedrin, KN kod 2939 43 00, CAS broj 492-39-7. ⁽⁴⁾ I njeni etil, metil (CAS broj 80532-66-7), propil, izopropil, butil, izobutil, sek-butil i terc-butil esteri, s istom oznakom KN kao BMK glicidna kiselina. ⁽⁵⁾ I njeni etil (CAS broj 28578-16-7), metil (CAS broj 13605-48-6), propil, izopropil, butil, izobutil, sek-butil i terc-butil esteri, s istom oznakom KN kao PMK glicidna kiselina.			

KATEGORIJA 2

POTKATEGORIJA 2A

Naziv prekursora na crnogorskom i na engleskom jeziku (Precursors in Montenegrin and English language)	CA indeks imena, sinonimi i trgovački nazivi (Chemical Abstracts Index name, synonyms and trade names)	KN kod ⁽¹⁾ CN code ⁽²⁾	CAS broj ⁽¹⁾ CAS No ⁽²⁾
Crveni fosfor (Red phosphorus)		2804 70 10	7723-14-0
Anhidrid sirćetne kiseline (Acetic anhydride)	(Acetic Oxide)	2915 24 00	108-24-7
U ovu kategoriju spadaju i soli navedenih supstanci, kad god je postojanje takvih soli moguće.			
⁽¹⁾ KN kod je „Kombinovana nomenklatura“ ili “Tarifna oznaka” ⁽²⁾ CAS broj je „Registarski broj međunarodnog registra hemikalija“, koji predstavlja jedinstveni numerički identifikator specifičan za svaku supstancu i njenu strukturu. CAS broj je specifičan za svaki izomer i za svaku so tog izomera. Potrebno je razumjeti da će CAS brojevi za soli gore navedenih supstanci biti različiti od navedenih.			

POTKATEGORIJA 2B

Naziv prekursora na crnogorskom i na engleskom jeziku (Precursors in Montenegrin and English language)	CA indeks imena, sinonimi i trgovački nazivi (Chemical Abstracts Index name, synonyms and trade names)	KN kod ⁽¹⁾ CN code ⁽²⁾	CAS broj ⁽¹⁾ CAS No ⁽²⁾
Fenilsirćetna kiselina (Phenylacetic acid)	Benzensirćetna kiselina (Benzeneacetic acid)	2916 34 00	103-82-2
Antranilna kiselina (Anthranilic acid)	2-aminobenzoeva kiselina (2-aminobenzoic acid)	2922 43 00	118-92-3
Piperidin (Piperidine)	Heksahidro-piridin (Hexahydropyridine)	2933 32 00	110-89-4
Kalijumpermanganat (Potassium permanganate)	Kalijumova so permanganove kiseline; hipermangan (Permanganic acid (HMnO ₄), potassium salt; Hypermangan)	2841 61 00	7722-64-7
U ovu kategoriju spadaju i soli navedenih supstanci, kad god je postojanje takvih soli moguće.			
⁽¹⁾ KN kod je „Kombinovana nomenklatura“ ili “Tarifna oznaka” ⁽²⁾ CAS broj je „Registarski broj međunarodnog registra hemikalija“, koji predstavlja jedinstveni numerički identifikator specifičan za svaku supstancu i njenu strukturu. CAS broj je specifičan za svaki izomer i za svaku so tog izomera. Potrebno je razumjeti da će CAS brojevi za soli gore navedenih supstanci biti različiti od navedenih.			

KATEGORIJA 3

Naziv prekursora na crnogorskom i na engleskom jeziku (Precursors in Montenegrin and English language)	CA indeks imena, sinonimi i trgovački nazivi (Chemical Abstracts Index name, synonyms and trade names)	KN kod ⁽¹⁾ CN code ⁽²⁾	CAS broj ⁽¹⁾ CAS No ⁽²⁾
Hlorovodonična kiselina (Hydrochloric acid)	Hlorovodonik (Hydrogen chloride)	2806 10 00	7647-01-0
Sumporna kiselina (Sulphuric acid)	Sulfatna kiselina (Sulfuric acid)	2807 00 00	7664-93-9
Toluen (Toluene)	Metilbenzen; Benzen, metil- (Methylbenzene; Benzene, methyl-)	2902 30 00	108-88-3
Etil etar (Ethyl ether)	Dietil etar; 1,1-oksibis[etan] (Diethyl ether; 1,1'-oxybis[ethane])	2909 11 00	60-29-7
Aceton (Acetone)	2-propanon; Dimetil keton (2-propanone; Dimethyl ketone)	2914 11 00	67-64-1
Metil etil keton (Methyl ethyl ketone)	Butanon; 2-butanon; MEK (Butanone; 2-butanone; MEK)	2914 12 00	78-93-3

U ovu kategoriju spadaju i soli navedenih supstanci, kad god je postojanje takvih soli moguće, izuzev soli hlorovodonične kiseline i sumporne kiseline.

⁽¹⁾ KN kod je „Kombinovana nomenklatura“ ili “Tarifna oznaka”

⁽²⁾ CAS broj je „Registarski broj međunarodnog registra hemikalija“, koji predstavlja jedinstveni numerički identifikator specifičan za svaku supstancu i njenu strukturu. CAS broj je specifičan za svaki izomer i za svaku so tog izomera. Potrebno je razumjeti da će CAS brojevi za soli gore navedenih supstanci biti različiti od navedenih.

KATEGORIJA 4

Naziv prekursora na crnogorskom i na engleskom jeziku (Precursors in Montenegrin and English language)	CA indeks imena, sinonimi i trgovački nazivi (Chemical Abstracts Index name, synonyms and trade names)	KN kod ⁽¹⁾ CN code ⁽²⁾	CAS broj ⁽¹⁾ CAS No ⁽²⁾
Ljekovi koji sadrže efedrin i soli efedrina Medicines containing ephedrine or its salts	Sadrži efedrin ili soli efedrina Containing ephedrine or its salts	3003 41 00 3004 41 00	-
Ljekovi koji sadrže pseudoefedrin ili soli pseudoefedrina Medicines containing pseudoephedrine or its salts	Sadrži pseudoefedrin ili soli pseudoefedrina Containing pseudoephedrine (INN) or its salts	3003 42 00 3004 42 00	-
Ljekovi koji sadrže norefedrin i soli norefedrina Medicines containing norephedrine or its salts	Sadrži norefedrin i soli norefedrina Containing norephedrine or its salts	3003 43 00 3004 43 00	-

Na osnovu člana 21 stav 8, člana 23 stav 6 i člana 24 stav 6 Zakona o nadzoru i kontroli proizvodnje i prometa određenih supstanci koje se mogu upotrijebiti u proizvodnji opojnih droga i psihotropnih supstanci* („Službeni list CG“, broj 3/26), Ministarstvo zdravlja donijelo je

**PRAVILNIK
O SADRŽINI ZAHTEVA ZA IZDAVANJE, IZMJENU I OBNOVU DOZVOLE ZA
PROMET PREKURSORA, DOKUMENTACIJI KOJA SE PRILAŽE UZ ZAHTEV I
SADRŽINI DOZVOLE ZA PROMET PREKURSORA***

Član 1

Ovim pravilnikom propisuje se sadržina zahtjeva za izdavanje, izmjenu i obnovu dozvole za promet prekursora, dokumentaciji koja se prilaže uz zahtjev i sadržini dozvole za promet prekursora.

Član 2

Zahtjevi iz člana 1 ovog pravilnika sadrže:

- 1) naziv i sjedište pravnog lica, odnosno ime i prezime i adresu fizičkog lica;
- 2) broj telefona, faks i adresu za prijem elektronske pošte pravnog, odnosno fizičkog i odgovornog lica;
- 3) ime i prezime odgovornog lica;
- 4) adresu mjesta skladištenja;
- 5) podatke o odgovarajućim mjerama bezbjednosti protiv neovlašćenog premještanja prekursora sa mjesta skladištenja;
- 6) naziv prekursora u skladu sa propisom kojim je uređen spisak prekursora, broj iz Međunarodnog registra hemikalija (CAS broj) i Tarifnu oznaku (KN kod);
- 7) opis predviđene djelatnosti (uvoz, izvoz, prevoz, skladištenje, isporuku, prodaju, kupovinu, posredovanje pri kupovini ili prodaji prekursora, kao i svako rukovanje prekursorima);
- 8) druge podatke od značaja za dobijanje dozvole za promet prekursora;
- 9) mesto, datum, pečat i potpis ovlašćenog lica.

Član 3

Uz zahtjeve iz člana 1 ovog pravilnika prilaže se sljedeća dokumentacija:

- 1) izvod iz Centralnog registra privrednih i drugih subjekata;
- 2) dokaz o uplati propisane administrativne takse.

Član 4

Dozvola za promet prekursora sadrži:

- 1) broj dozvole za promet prekursora;
- 2) naziv i sjedište pravnog lica, odnosno ime i prezime i adresu fizičkog lica;
- 3) ime i prezime odgovornog lica;
- 4) period na koji se izdaje dozvola;
- 5) naziv prekursora u skladu sa propisom kojim je uređen spisak prekursora, broj iz Međunarodnog registra hemikalija (CAS broj) i Tarifnu oznaku (KN kod);
- 6) opis predviđene djelatnosti pravnog ili fizičkog lica;
- 7) adresu mjesta skladištenja;
- 8) druge podatke od značaja za promet prekursora;

9) mesto, datum, pečat i potpis.

Član 5

Dozvola iz člana 4 ovog pravilnika izdaje se na Obrascu 1 koji je sastavni dio ovog pravilnika

Član 6

Danom stupanja na snagu ovog pravilnika prestaje da važi Pravilnik o sadržini zahtjeva za dobijanje dozvole za promet prekursora i sadržini dozvole za promet prekursora („Službeni list CG“, broj 4/15).

Član 7

Ovaj pravilnik stupa na snagu danom objavljivanja u „Službenom listu Crne Gore“.

*Ovim pravilnikom vrši se usklađivanje sa Regulativom Savjeta (EZ) broj 111/2005 od 22. decembra 2004. godine, o utvrđivanju pravila za nadzor trgovine prekursorima za droge između Unije i trećih zemalja i Regulativom broj 273/2004 Evropskog Parlamenta i Savjeta od 11. februara 2004. godine, o prekursorima za droge.

Broj:4-040/26-839/3

Podgorica, 19. februara 2026. godine

Ministar,
dr **Vojislav Šimun**, s.r.



Crna Gora
Montenegro
Nadležni organ
Competent authority

Obrazac 1

DOZVOLA ZA PROMET PREKURSORA

broj dozvole za promet prekursora:			
1. naziv i sjedište pravnog lica, odnosno ime i prezime i adresa fizičkog lica (broj telefona, faks i adresa za prijem elektronske pošte)			
1a. dodatne informacije	1b. dodatne informacije		
2. nadležni organ koji izdaje dozvolu:			
3. period na koji se izdaje dozvola		početak: _____ kraj: _____	
4. dozvola obuhvata sljedeće prekursore			
4a. naziv prekursora	4b. CAS broj, KN kod	4c. opis predviđene djelatnosti	4d. adresa mjesta skladištenja
5. drugi podaci od značaja za promet prekursora			
6.			
Mjesto, Datum	M.P	Starješina organa	

NAPOMENA: Polja 1a, 1b i 5 nisu obavezujuća

424.

Na osnovu člana 31 stav 6 Zakona o nadzoru i kontroli proizvodnje i prometa određenih supstanci koje se mogu upotrijebiti u proizvodnji opojnih droga i psihotropnih supstanci* („Službeni list CG“, broj 3/26), Ministarstvo zdravlja donijelo je

P R A V I L N I K
O BLIŽOJ SADRŽINI, NAČINU KORIŠĆENJA I ČUVANJA IZJAVE KRAJNJEG
KORISNIKA O NAMJENI PREKURSORA*

Član 1

Ovim pravilnikom propisuje se bliža sadržina, način korišćenja i čuvanja Izjave krajnjeg korisnika o namjeni prekursora (u daljem tekstu: Izjava).

Član 2

Pravno ili fizičko lice koje vrši promet prekursora prve ili druge kategorije II.A podkategorija, dužno je da, saglasno zakonu, licu koje vrši prevoz prekursora preda ovjeren i potpisan primjerak Izjave, koja sadrži:

- 1) naziv i sjedište pravnog lica, odnosno ime i prezime i adresu fizičkog lica;
- 2) broj telefona, faks i adresu za prijem elektronske pošte pravnog, odnosno fizičkog lica;
- 2) broj i datum odobrenja/dozvole i mjesto izdavanja;
- 3) rok na koji je izdato odobrenje/dozvola;
- 4) naziv i adresu organa koji je izdao odobrenje/dozvolu;
- 5) naziv i sjedište pravnog lica, odnosno ime i prezime i adresu fizičkog lica od koga je poručio prekursor;
- 6) trgovački naziv preparata, naziv prekursora u skladu sa propisom kojim je uređen spisak prekursora, tarifnu oznaku (KN broj), broj iz Međunarodnog registra hemikalija (CAS broj), način i količinu pakovanja, sadržaj anhidrovane baze prekursora u procentima i ukupnu količinu prekursora izraženu u odgovarajućoj jedinici mjere (kg, l, itd.);
- 7) podatke o namjeni korišćenja prekursora;
- 8) puno ime, prezime i funkciju odgovornog lica;
- 9) mjesto, datum, pečat i potpis ovlašćenog lica.

U slučaju prometa prekursora druge kategorije, pravno ili fizičko lice koje vrši promet tih prekursora i redovno snabdijeva krajnjeg korisnika tim prekursorima može prihvatiti jednu Izjavu za više transakcija koje se odnose na te prekursore, za period koji nije duži od jedne godine.

Izjava iz stava 1 ovog člana podnosi se na obrascu IKKP1, a Izjava iz stava 2 ovog člana na obrascu IKKP2.

Član 3

Izjava se čuva za period od najmanje tri kalendarske godine, u skladu sa zakonom kojim se uređuje carinski postupak.

Izjava može da se čuva i u obliku reprodukcija na mediju za čuvanje podataka.

Član 4

Obrasci IKKP1 i IKKP2 čine sastavni dio ovog pravilnika.

Član 5

Danom stupanja na snagu ovog pravilnika prestaje da važi Pravilnik o obliku i sadržini izjave krajnjeg korisnika i namjeni prekursora („Službeni list CG“, broj 4/15).

Član 6

Ovaj pravilnik stupa na snagu danom objavljivanja u „Službenom listu Crne Gore“.

*Ovaj pravilnik usklađen je sa Regulativom broj 273/2004 Evropskog Parlamenta i Savjeta od 11. februara 2004. godine, o prekursorima za droge.

Broj: 4-040/26-838/3

Podgorica, 19. februara 2026. godine

Ministar,
dr **Vojislav Šimun**, s.r.

1. Izjava koja se odnosi na pojedinačnu transakciju prekursora (kategorija 1. ili 2.)

IZJAVA KRAJNJEG KORISNIKA O NAMJENI PREKURSORA KATEGORIJE 1. ILI 2. (za pojedinačnu transakciju)	
Ja/ Mi,	
Ime: _____	
Adresa: _____ telefon: _____ faks: _____ e-pošta: _____	
Broj odobrenja/dozvole: _____ (Izbrisati prema potrebi)	
Izdato/a dana _____ od strane _____	
_____ (naziv i sjedište organa koji je izdao odobrenje/dozvolu)	
Rok na koji je izdato/a : _____ (izbrisati prema potrebi)	
1) Poručio/li sam/smo od: _____ (naziv pravnog lica, odnosno ime i prezime fizičkog lica od koga je poručen prekursor)	
Adresa _____	
telefon _____ faks _____ e-pošta _____	
Sljedeći preparat/prekursor	
Opis: _____	
_____ (trgovački naziv preparata, naziv prekursora u skladu sa propisom kojim je uređen spisak prekursora, tarifna oznaka (KN broj), broj iz Međunarodnog registra hemikalija (CAS broj), način i količina pakovanja, sadržaj anhidrovane baze prekursora u procentima i ukupna količina prekursora izražena u odgovarajućoj jedinici mjere (kg, l, itd.)	
Prekursor ću koristiti isključivo za: _____	
Ja/ Mi ovim potvrđujem/o da se gore navedeni precursor neće preprodavati niti na neki drugi način dostavljati drugim kupcima, osim ako oni dostave izjavu o namjeni korišćenja prekursora u skladu sa ovim primjerkom ili u slučaju prekursora iz kategorije 2. izjavu krajnjeg korisnika o namjeni prekursora koja se odnosi za više transakcija.	
Puno ime, prezime i funkcija odgovornog lica _____	
Potpis odgovornog lica _____	
Datum _____ Mjesto _____ (M.P) Pečat _____	

2. Izjava koja se odnosi na više transakcija prekursora (kategorija II.)

IZJAVA KRAJNJEG KORISNIKA O NAMJENI PREKURSORA KATEGORIJE 2. (za više transakcija)	
Ja/ Mi,	
Ime: _____	
Adresa: _____ telefon: _____ faks: _____ e-pošta: _____	
Broj odobrenja/dozvole: _____ (Izbrisati prema potrebi)	
Izdato/a dana _____ od strane _____	
_____ (naziv i sjedište organa koji je izdao odobrenje/dozvolu)	
Rok na koji je izdato/a : _____ (izbrisati prema potrebi)	
Poručio/li sam/smo od: _____ (naziv pravnog lica, odnosno ime i prezime fizičkog lica od koga je poručen prekursor)	
Adresa _____	
telefon _____ faks _____ e-pošta _____	
Sljedeći preparat/prekursor	
Opis: _____	
_____ (trgovački naziv preparata, naziv prekursora u skladu sa propisom kojim je uređen spisak prekursora, tarifna oznaka (KN broj), broj iz Međunarodnog registra hemikalija (CAS broj), način i količina pakovanja, sadržaj anhidrovane baze prekursora u procentima i ukupna količina prekursora izražena u odgovarajućoj jedinici mjere (kg, l, itd.)	
Prekursor ću koristiti isključivo za: _____	
_____ i predstavlja količinu koja se obično smatra dovoljnom za _____ mjeseci (najviše 12 mjeseci)	
Ja/ Mi ovim potvrđujem/o da se gore navedeni precursor neće preprodavati niti dostavljati drugim kupcima, osim ako oni dostave sličnu izjavu o namjeni korišćenja prekursora ili izjavu krajnjeg korisnika o namjeni prekursora kategorije 1. ili 2. za pojedinačnu transakciju.	
Puno ime, prezime i funkcija odgovornog lica _____	
Potpis odgovornog lica _____	
Datum _____ Mjesto _____ (M.P) Pečat _____	

425.

Na osnovu člana 10 stav 8, člana 12 stav 6 i člana 13 stav 6 Zakona o nadzoru i kontroli proizvodnje i prometa određenih supstanci koje se mogu upotrijebiti u proizvodnji opojnih droga i psihotropnih supstanci* („Službeni list CG“, broj 3/26), Ministarstvo zdravlja donijelo je

PRAVILNIK

O SADRŽINI ZAHTJEVA ZA IZDAVANJE, IZMJENU I OBNOVU DOZVOLE ZA PROIZVODNJU PREKURSORA, DOKUMENTACIJI KOJA SE PRILAŽE UZ ZAHTJEV I SADRŽINI DOZVOLE ZA PROIZVODNJU PREKURSORA*

Član 1

Ovim pravilnikom propisuje se sadržina zahtjeva za izdavanje, izmjenu i obnovu dozvole za proizvodnju prekursora, dokumentacija koja se prilaže uz zahtjev i sadržina dozvole za proizvodnju prekursora.

Član 2

Zahtjevi iz člana 1 ovog pravilnika sadrže:

- 1) naziv i sjedište pravnog lica, odnosno ime i prezime i adresu fizičkog lica;
- 2) broj telefona, faks i adresu za prijem elektronske pošte pravnog, odnosno fizičkog lica;
- 3) ime i prezime odgovornog lica (broj telefona, faks i adresu za prijem elektronske pošte);
- 4) adresu mjesta proizvodnje, odnosno mjesta puštanja u promet prekursora sa kontakt podacima (broj telefona, faks i adresu za prijem elektronske pošte);
- 5) adresu mjesta skladištenja (broj telefona, faks i adresu za prijem elektronske pošte);
- 6) podatke o odgovarajućim mjerama bezbjednosti protiv neovlašćenog premještanja prekursora sa mjesta proizvodnje, odnosno skladištenja;
- 7) spisak prekursora koji se proizvode, odnosno stavljaju u promet;
- 8) podatke o prekursoru: naziv u skladu sa propisom kojim se uređuje spisak prekursora, komercijalni naziv, broj iz Međunarodnog registra hemikalija (CAS broj) i Tarifnu oznaku (KN kod);
- 9) opis predviđene djelatnosti (priprema, obrada, miješanje, prečišćavanje ili neka druga aktivnost);
- 10) druge podatke od značaja za dobijanje dozvole za proizvodnju prekursora;
- 11) mjesto, datum, pečat i potpis ovlašćenog lica.

Član 3

Uz zahtjeve iz člana 1 ovog pravilnika, prilaže se sljedeća dokumentacija:

- 1) izvod iz Centralnog registra privrednih i drugih subjekata;
- 2) dokaz o uplati propisane administrativne takse;
- 3) dokaz o imenovanju odgovornog lica za proizvodnju;
- 4) kopija ugovora o radu, sa punim radnim vremenom za odgovorno lice za proizvodnju, kao i dokaz o završenom fakultetu hemijske, fizičko-hemijske, biohemijske, tehnološke ili farmaceutske struke;
- 5) dokaz da odgovorno lice za proizvodnju nije osuđivano, odnosno da se protiv njega ne vodi krivični postupak zbog nelegalnih aktivnosti sa opojnim drogama i psihotropnim supstancama.

Član 4

Dozvola za proizvodnju prekursora sadrži:

- 1) broj dozvole za proizvodnju prekursora;
- 2) naziv i sjedište pravnog lica, odnosno ime i prezime i adresu fizičkog lica;
- 3) broj telefona, faks i adresu za prijem elektronske pošte pravnog, odnosno fizičkog lica;
- 4) ime i prezime odgovornog lica (broj telefona, faks i adresu za prijem elektronske pošte);
- 5) period na koji se izdaje dozvola;
- 6) naziv prekursora u skladu sa propisom kojim se uređuje spisak prekursora, komercijalni naziv, broj iz Međunarodnog registra hemikalija (CAS broj) i Tarifnu oznaku (KN kod);
- 7) opis predviđene djelatnost pravnog ili fizičkog lica;
- 8) adresu mjesta proizvodnje, odnosno mjesta puštanja u promet prekursora sa kontakt podacima (broj telefona, faks i adresu za prijem elektronske pošte);
- 9) adresu mjesta skladištenja (broj telefona, faks i adresu za prijem elektronske pošte);
- 10) druge podatke od značaja za proizvodnju prekursora;
- 11) mjesto, datum, pečat i potpis starješine organa.

Član 5

Dozvola iz člana 4 ovog pravilnika izdaje se na obrascu datom u Prilogu, koji je sastavni dio ovog pravilnika.

Član 6

Danom stupanja na snagu ovog pravilnika prestaje da važi Pravilnik o sadržini zahtjeva za dobijanje dozvole za proizvodnju prekursora i sadržini dozvole za proizvodnju prekursora („Službeni list CG“, broj 6/15).

Član 7

Ovaj pravilnik stupa na snagu danom objavljivanja u „Službenom listu Crne Gore“.

* Ovim pravilnikom vrši se usklađivanje sa Regulativom Savjeta (EZ) broj 111/2005 od 22. decembra 2004. godine, o utvrđivanju pravila za nadzor trgovine prekursorima za droge između Unije i trećih zemalja i Regulativom broj 273/2004 Evropskog Parlamenta i Savjeta od 11. februara 2004. godine, o prekursorima za droge.

Broj: 04-040/26-857/3

Podgorica, 20. februara 2026. godine

Ministar,
dr **Vojislav Šimun**, s.r.



Crna Gora
Montenegro
Nadležni organ
Competent authority

PRILOG

DOZVOLA ZA PROIZVODNJU PREKURSORA

broj dozvole za proizvodnju prekursora:				
1. naziv i sjedište pravnog lica, odnosno ime i prezime i adresa fizičkog lica (broj telefona, faks i adresa za prijem elektronske pošte)				
1a. dodatne informacije	1b. dodatne informacije			
2. nadležni organ koji izdaje dozvolu:				
3. period na koji se izdaje dozvola	početak: _____ kraj: _____			
4. dozvola obuhvata sljedeće prekursore				
4a. naziv prekursora (komercijalni naziv)	4b. CAS broj, KN kod	4c. opis predviđene djelatnosti	4d. adresa mjesta proizvodnje (broj telefona, faks i adresa za prijem elektronske pošte)	4e. adresa mjesta skladištenja (broj telefona, faks i adresa za prijem elektronske pošte)
5. drugi podaci od značaja za proizvodnju prekursora:				
6. Mjesto, Datum	M.P		Starješina organa	

426.

Na osnovu člana 38 stav 8 Zakona o nadzoru i kontroli proizvodnje i prometa određenih supstanci koje se mogu upotrijebiti u proizvodnji opojnih droga i psihotropnih supstanci* („Službeni list CG“, broj 3/26), Ministarstvo zdravlja donijelo je

P R A V I L N I K **O SADRŽAJU ZAHTJEVA, DOKUMENTACIJI I SADRŽAJU DOZVOLE ZA UVOZ I** **IZVOZ PREKURSORA***

Član 1

Ovim pravilnikom propisuje se bliži sadržaj zahtjeva, dokumentacija i sadržaj dozvole za uvoz i izvoz prekursora koju izdaje organ državne uprave nadležan za poslove zdravlja (u daljem tekstu: Ministarstvo), odnosno Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (u daljem tekstu: Institut).

Član 2

Izrazi upotrijebljeni u ovom pravilniku imaju sljedeća značenja:

1) **prekursor za droge** (u daljem tekstu: prekursor) je supstanca utvrđena Spiskom prekursora, koji može da se upotrijebi za nedozvoljenu proizvodnju opojnih droga ili psihotropnih supstanci, uključujući smješe i prirodne proizvode koji sadrže takve supstance, ali isključujući smješe i prirodne proizvode koji sadrže prekursore, a čiji je sastav takav da se prekursori ne mogu lako upotrijebiti, niti ekstrahovati lako primjenljivim ili ekonomski isplativim sredstvima, kao i lijekove koji su definisani zakonom kojim se uređuju lijekovi, osim lijekova navedenih u četvrtoj kategoriji prekursora;

2) **prirodni proizvod** je supstanca koja se kao takva nalazi u prirodi, neprerađena ili prerađena isključivo ručnim, mehaničkim ili gravitacionim putem, rastvaranjem u vodi, flotacijom, ekstrakcijom pomoću vode, destilacijom vodenom parom ili uparavanjem vode, ili izdvojena iz vazduha na bilo koji način;

3) **krajnji primalac** je svako pravno ili fizičko lice kome se isporučuje prekursor u zemlji koja je krajnja destinacija, a koji ne mora da bude korisnik;

4) **uvoz** znači svako unošenje prekursora koji imaju status robe koja nije roba Crne Gore na carinsko područje Crne Gore, uključujući privremeno skladištenje, stavljanje u slobodnu zonu ili slobodni magacin, stavljanje pod suspenzivni postupak i puštanje u slobodan promet unutar tog područja;

5) **izvoz** znači svako iznošenje prekursora sa carinskog područja Crne Gore, uključujući izlazak prekursora za koje je potrebna carinska deklaracija i izlazak nakon njihovog skladištenja u slobodnoj carinskoj zoni;

6) **posredničke aktivnosti** su sve aktivnosti vezane za organizovanje kupovine i prodaje ili nabavke prekursora koje obavlja bilo koje pravno ili fizičko lice s ciljem zaključivanja ugovora između između dvije strane ili djelovanjem u ime najmanje jedne od tih strana, bez preuzimanja tih supstanci u svoj posjed ili preuzimanja kontrole nad realizacijom takve transakcije; ova definicija takođe obuhvata svaku aktivnost koju obavlja bilo koje pravno ili fizičko lice sa sjedištem u Uniji, a koja se odnosi na kupovinu i prodaju ili nabavku prekursora bez unošenja tih supstanci na carinsku teritoriju Unije;

7) **uvoznik** je svako pravno ili fizičko lice koje je odgovorno za poslove uvoza prekursora i koje podnosi ili u čije ime se podnosi carinska deklaracija;

8) **izvoznik** je svako pravno ili fizičko lice koje je odgovorno za poslove izvoza prekursora i koje podnosi carinsku deklaraciju ili u čije ime se podnosi carinska deklaracija.

Član 3

Zahtjev za izdavanje dozvole za uvoz prekursora sadrži:

- 1) naziv i sjedište pravnog lica, odnosno ime i prezime i adresu fizičkog lica, kao i kontakt podatke uvoznika (broj telefona, faks i adresa za prijem elektronske pošte);
- 2) ime, prezime i kontakt podatke odgovornog lica uvoznika (broj telefona, faks, adresa za prijem elektronske pošte);
- 3) naziv i adresu krajnjeg primaoca;
- 4) naziv i adresu izvoznika (telefon, faks, adresa za prijem elektronske pošte) i naziv države;
- 5) naziv i adresu drugog pravnog ili fizičkog lica uključenog u posredničke aktivnosti do krajnjeg primaoca;
- 6) naziv i adresu proizvođača i naziv države u kojoj se proizvodi prekursor;
- 7) trgovački naziv i kategoriju prekursora ili, u slučaju smješe ili prirodnog proizvoda, njihov naziv, broj iz Međunarodnog registra hemikalija (CAS broj), tarifnu oznaku (KN broj), kao i naziv svakog prekursora sadržanog u smješi ili prirodnom proizvodu, u skladu sa propisom kojim se uređuje spisak prekursora;
- 8) količinu, težinu i način pakovanja prekursora, a u slučaju smješe ili prirodnog proizvoda, količinu i težinu i, ako postoji, procenat svakog prekursora koji se u njima nalazi;
- 9) informacije o organizaciji transporta (očekivani datum otpreme, način prevoza i podatke o prevoznom sredstvu, naziv ulazne carinske ispostave, naziv uvozne carinske ispostave);
- 10) naziv i adresu skladišta;
- 11) broj dozvole (licence) za promet;
- 12) mjesto, datum, pečat (M.P) i potpis odgovornog lica.

Član 4

Zahtjev za izdavanje dozvole za izvoz prekursora sadrži:

- 1) naziv, adresu i kontakt podatke izvoznika (telefon, faks, adresa za prijem elektronske pošte);
- 2) ime, prezime i kontakt podatke odgovornog lica izvoznika (broj telefona, faks, adresa za prijem elektronske pošte, kao i naziv države uvoznika);
- 3) ime, prezime i kontakt podatke odgovornog lica uvoznika (broj telefona, faks, adresa za prijem elektronske pošte);
- 4) naziv i adresu svakog pravnog ili fizičkog lica uključenog u posredničke aktivnosti do krajnjeg primaoca;
- 5) naziv i adresu krajnjeg primaoca;
- 6) naziv i adresu proizvođača, kao i naziv države u kojoj se proizvodi prekursor;
- 7) trgovački naziv i kategoriju prekursora ili, u slučaju smješe ili prirodnog proizvoda, njihov naziv, broj iz Međunarodnog registra hemikalija (CAS broj), tarifnu oznaku (KN broj), kao i naziv svakog prekursora sadržanog u smješi ili prirodnom proizvodu, u skladu sa propisom kojim se uređuje spisak prekursora;
- 8) količinu, težinu i način pakovanja prekursora, a u slučaju smješe ili prirodnog proizvoda, količinu i težinu i, ako postoji, procenat svakog prekursora koji se u njima nalazi;
- 9) informacije o organizaciji transporta (očekivani datum otpreme, način prevoza prekursora i podatke o prevoznom sredstvu, naziv izlazne carinske ispostave, naziv izvozne carinske ispostave);
- 10) naziv izvozne carinske ispostave;
- 11) broj i datum dozvole za uvoz, koju je izdao nadležni organ države koja je krajnja destinacija, kao i naziv nadležnog organa koji je izdao ovu dozvolu;
- 12) broj dozvole (licence) za promet.

Izuzetno od stava 1 ovog člana, zahtjev za izdavanje dozvole za izvoz četvrte kategorije prekursora ne sadrži podatke iz stava 1 tačka 12 ovog člana.

Član 5

Uz zahtjev za izdavanje dozvole za uvoz prekursora prilaže se: profaktura, bezbjednosni list (međunarodni naziv – SDS), izjava krajnjeg korisnika o namjeni prekursora i dokaz o uplati propisane administrativne takse.

Član 6

Uz zahtjev za izdavanje dozvole za izvoz prekursora prilaže se: profaktura, bezbjednosni list (međunarodni naziv – SDS), izjava krajnjeg korisnika o namjeni prekursora, dozvola za uvoz izdata od nadležnog organa države u koju se prekursor uvozi i dokaz o uplati propisane administrativne takse.

Dokumentacija iz stava 1 ovog člana sadrži sljedeće informacije:

1) trgovački naziv i kategoriju prekursora ili, u slučaju smješe ili prirodnog proizvoda, njihov naziv, broj iz Međunarodnog registra hemikalija (CAS broj), tarifnu oznaku (KN broj), kao i naziv svakog prekursora sadržanog u smješi ili prirodnom proizvodu, u skladu sa propisom kojim se uređuje spisak prekursora;

2) količinu i težinu prekursora, a u slučaju smješe ili prirodnog proizvoda, količinu i težinu i, ako postoji, procenat svakog prekursora koji se u njima nalazi;

3) informacije o organizaciji transporta (očekivani datum otpreme, način prevoza prekursora i podatke o prevoznom sredstvu, naziv izlazne carinske ispostave, naziv izvozne carinske ispostave);

4) naziv i adresu izvoznika, odnosno uvoznika, krajnjeg primaoca i naziv i adresu svakog pravnog ili fizičkog lica uključenog u posredničke aktivnosti do krajnjeg primaoca.

Član 7

Sadržaj dozvole za uvoz i dozvole za izvoz prekursora koje Ministarstvo, odnosno Institut izdaje u četiri primjerka, u skladu sa zakonom, na crnogorskom i engleskom jeziku, utvrđen je Obrascima 1 do 8 koji čine sastavni dio ovog pravilnika.

Član 8

Danom stupanja na snagu ovog pravilnika prestaje da važi Pravilnik o sadržini zahtjeva za izdavanje dozvole za uvoz, izvoz, tranzit i prevoz prekursora, i obrascu dozvole za uvoz, izvoz, tranzit i prevoz prekursora („Službeni list CG“, broj 4/15).

Član 9

Ovaj pravilnik stupa na snagu danom objavljivanja u „Službenom listu Crne Gore“.

* Ovaj pravilnik usklađen je sa Sprovedbenom regulativom (EU) 2015/1013 od 25. juna 2015. o utvrđivanju pravila u pogledu Regulative (EZ) br. 273/2004 Evropskog parlamenta i Savjeta o prekursorima za droge i u pogledu Regulative Savjeta (EZ) br. 111/2005 o utvrđivanju pravila za nadzor trgovine prekursorima za droge između Unije i trećih zemalja



Crna Gora
Montenegro
Nadležni organ
Competent authority

DOZVOLA ZA IZVOZ PREKURSORA
EXPORT AUTHORISATION

Primjerak za organ koji izdaje dozvolu/Copy for the issuing authority

1	Primjerak za organ koji izdaje dozvolu/Copy for the issuing authority		
1. Izvoznik (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Exporter (name, address, phone, fax, e-mail)	2. Broj dozvole: authorization number: Datum izdavanja: Issued date: Mjesto izdavanja: Place of issue:		
	3. Pojednostavljeni postupak izdavanja dozvole za izvoz Simplified export authorisation procedure DA/YES_____ NE/NO_____		
	4. Rok važenja dozvole: Period of validity: Početak: _____ Kraj: _____ Beginning: _____ End: _____		
5. Uvoznik (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Importer (name, address, phone, fax, e-mail) Broj uvozne dozvole: Import authorisation No:	6. Organ koji izdaje dozvolu (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Issuing Authority (name, address, phone, fax, e-mail)		
7. Drugi posrednik(ci) (naziv i adresa) Other Operator(s) (name and address)	8. Carinarnica kojoj će se podnijeti carinska deklaracija (naziv i adresa) Customs office where the customs declaration will be made (name and address)		
9. Krajnji primalac (naziv i adresa) Ultimate consignee (name and address)	10. Mjesto izlaza Point of exit	11. Mjesto ulaza u zemlju uvoznicu Point of entry into the importing country	
	12. Prevozno sredstvo Means of transport	13. Plan kretanja Itinerary	
14a. Naziv prekursora Name of precursor	Trgovčki naziv preparata Trade name of preparation	15b. KN kod (tarifna oznaka)/ CN code CAS broj/ CAS number	
Masa/ zapremina pojedinačnog pakovanja: Weight/ volume of each unit:	Broj pakovanja/ Number of units:	16b. Neto masa/ Net weight	
		17b. % u smješi/ % of mixture	

		18b. Broj profakture/ Invoice number
14b. Naziv prekursora Name of precursor	Trgovčki naziv preparata Trade name of preparation	15b.KN kod (tarifna oznaka)/ CN code CAS broj/ CAS number
Masa/ zapremina pojedinačnog pakovanja: Weight/ volume of each unit:		16b. Neto masa/ Net weight
		17b. % u smješi/ % of mixture
		18b. Broj profakture/ Invoice number
19. Izjava podnosioca zahtjeva Declaration by the applicant Ime i prezime/ Name: _____ Predstavnik/ Representing: _____ (podnosilac zahtjeva/ Applicant) Potpis/ Signature _____ Datum/ Date: _____		20. Popunjava carinarnica kojoj se podnosi carinska deklaracija/ For completion by the customs office where the export declaration is made Broj carinske deklaracije/ Reference number of customs declaration: _____ Pečat/ Stamp: _____
21. Popunjava organ koji izdaje dozvolu/ For completion by authority Potrebni podaci u polju 18: _____ DA/NE Box 18 information still required: _____ YES/NO Potrebni podaci u poljima 7, 8, 10 - 13: _____ DA/NE Boxes 7, 8, 10 - 13 information still required: _____ YES/NO Potpis/ Signature: _____ Funkcija/ Function: _____ Datum/ Date: _____ Pečat/ Stamp:		22. Potvrda izlaza iz EU / Confirmation of exit from the EU (Popunjava nadležni organ na mjestu izlaza iz carinskog područja Unije/ For completion by the competent authorities at the point of exit from the customs territory of the Union) Datum izlaza/ Date of exit: _____ Potpis službenika/ Signature of officer: _____ Funkcija/ Function: _____ Mjesto/ Place: _____ Datum/ Date: _____ Pečat/ Stamp:



Crna Gora
Montenegro
Nadležni organ
Competent authority

DOZVOLA ZA IZVOZ PREKURSORA
EXPORT AUTHORISATION

Primjerak koji prati robu do mjesta izlaska/ Copy to accompany the goods to point of exit

2	Primjerak koji prati robu do mjesta izlaska/ Copy to accompany the goods to point of exit		
1. Izvoznik (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Exporter (name, address, phone, fax, e-mail)		2. Broj dozvole: authorization number:	
		Datum izdavanja: Issued date:	
		Mjesto izdavanja: Place of issue:	
		3. Pojednostavljeni postupak izdavanja dozvole za izvoz. Simplified export authorisation procedure	
		DA/YES _____ NE/NO _____	
		4. Rok važenja dozvole: Period of validity:	
		Početak: Beginning:	Kraj: End:
5. Uvoznik (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Importer (name, address, phone, fax, e-mail)		6. Organ koji izdaje dozvolu (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Issuing Authority (name, address, phone, fax, e-mail)	
Broj uvozne dozvole: Import authorisation No:			
7. Drugi posrednik(ci) (naziv i adresa) Other Operator(s) (name and address)		8. Carinarnica kojoj će se podnijeti carinska deklaracija (naziv i adresa) Customs office where the customs declaration will be made (name and address)	
9. Krajnji primalac (naziv i adresa) Ultimate consignee (name and address)		10. Mjesto izlaza Point of exit	11. Mjesto ulaza u zemlju uvoznicu Point of entry into the importing country
		12. Prevozno sredstvo Means of transport	13. Plan kretanja Itinerary
14a. Naziv prekursora Name of precursor		15b. KN kod (tarifna oznaka)/ CN code	
Trgovčki naziv preparata Trade name of preparation		CAS broj/ CAS number	
Masa/ zapremina pojedinačnog pakovanja: Weight/ volume of each unit:		16b. Neto masa/ Net weight	
Broj pakovanja/ Number of units:		17b. % u smješi/ % of mixture	

		18b. Broj profakture/ Invoice number
14b. Naziv prekursora Name of precursor	Trgovčki naziv preparata Trade name of preparation	15b.KN kod (tarifna oznaka)/ CN code
		CAS broj/ CAS number
		16b. Neto masa/ Net weight
Masa/ zapremina pojedinačnog pakovanja: Weight/ volume of each unit:	Broj pakovanja/ Number of units:	17b. % u smješi/ % of mixture
		18b. Broj profakture/ Invoice number
19. Izjava podnosioca zahtjeva Declaration by the applicant Ime i prezime/ Name: _____ Predstavnik/ Representing: _____ (podnosilac zahtjeva/ Applicant) Potpis/ Signature _____ Datum/ Date: _____		20. Popunjavanje carinarnica kojoj se podnosi carinska deklaracija/ For completion by the customs office where the export declaration is made Broj carinske deklaracije/ Reference number of customs declaration: _____ Pečat/ Stamp: _____
21. Popunja organ koji izdaje dozvolu/ For completion by authority Potrebni podaci u polju 18: _____ DA/NE Box 18 information still required: _____ YES/NO Potrebni podaci u poljima 7, 8, 10 - 13: _____ DA/NE Boxes 7, 8, 10 - 13 information still required: _____ YES/NO Potpis/ Signature: _____ Funkcija/ Function: _____ Datum/ Date: _____ Pečat/ Stamp:		22. Potvrda izlaza iz EU / Confirmation of exit from the EU (Popunjavanje nadležni organ na mjestu izlaza iz carinskog područja Unije/ For completion by the competent authorities at the point of exit from the customs territory of the Union) Datum izlaza/ Date of exit: _____ Potpis službenika/ Signature of officer: _____ Funkcija/ Function: _____ Mjesto/ Place: _____ Datum/ Date: _____ Pečat/ Stamp:



Crna Gora
Montenegro
Nadležni organ
Competent authority

DOZVOLA ZA IZVOZ PREKURSORA
EXPORT AUTHORISATION

Primjerak koji prati robu do zemlje uvoznice/ Copy to accompany the goods to importing country

3	Primjerak koji prati robu do zemlje uvoznice/ Copy to accompany the goods to importing country		
1. Izvoznik (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Exporter (name, address, phone, fax, e-mail)	2. Broj dozvole: authorization number: Datum izdavanja: Issued date: Mjesto izdavanja: Place of issue:		
	3. Pojednostavljeni postupak izdavanja dozvole za izvoz. Simplified export authorisation procedure DA/YES _____ NE/NO _____		
	4. Rok važenja dozvole: Period of validity: Početak: _____ Kraj: _____ Beginning: _____ End: _____		
5. Uvoznik (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Importer (name, address, phone, fax, e-mail) Broj uvozne dozvole: Import authorisation No:	6. Organ koji izdaje dozvolu (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Issuing Authority (name, address, phone, fax, e-mail)		
7. Drugi posrednik(ci) (naziv i adresa) Other Operator(s) (name and address)	8. Carinarnica kojoj će se podnijeti carinska deklaracija (naziv i adresa) Customs office where the customs declaration will be made (name and address)		
9. Krajnji primalac (naziv i adresa) Ultimate consignee (name and address)	10. Mjesto izlaza Point of exit	11. Mjesto ulaza u zemlju uvoznicu Point of entry into the importing country	
	12. Prevozno sredstvo Means of transport	13. Plan kretanja Itinerary	
14a. Naziv prekursora Name of precursor	Trgovčki naziv preparata Trade name of preparation		15b. KN kod (tarifna oznaka)/ CN code CAS broj/ CAS number
Masa/ zapremina pojedinačnog pakovanja: Weight/ volume of each unit:	Broj pakovanja/ Number of units:		16b. Neto masa/ Net weight
			17b. % u smješi/ % of mixture

		18b. Broj profakture/ Invoice number
14b. Naziv prekursora Name of precursor	Trgovčki naziv preparata Trade name of preparation	15b.KN kod (tarifna oznaka)/ CN code
		CAS broj/ CAS number
		16b. Neto masa/ Net weight
Masa/ zapremina pojedinačnog pakovanja: Weight/ volume of each unit:	Broj pakovanja/ Number of units:	17b. % u smješi/ % of mixture
		18b. Broj profakture/ Invoice number
19. Izjava podnosioca zahtjeva Declaration by the applicant Ime i prezime/ Name: _____ Predstavnik/ Representing: _____ (podnosilac zahtjeva/ Applicant) Potpis/ Signature _____ Datum/ Date: _____ 20. Popunjavanje carinarnica kojoj se podnosi carinska deklaracija/ For completion by the customs office where the export declaration is made Broj carinske deklaracije/ Reference number of customs declaration: _____ Pečat/ Stamp: _____		
21. Popunja organ koji izdaje dozvolu/ For completion by authority Potrebni podaci u polju 18: _____ DA/NE Box 18 information still required: _____ YES/NO Potrebni podaci u poljima 7, 8, 10 - 13: _____ DA/NE Boxes 7, 8, 10 - 13 information still required: _____ YES/NO Potpis/ Signature: _____ Funkcija/ Function: _____ Datum/ Date: _____ Pečat/ Stamp: 22. Potvrda izlaza iz EU / Confirmation of exit from the EU (Popunjavanje nadležni organ na mjestu izlaza iz carinskog područja Unije/ For completion by the competent authorities at the point of exit from the customs territory of the Union) Datum izlaza/ Date of exit: _____ Potpis službenika/ Signature of officer: _____ Funkcija/ Function: _____ Mjesto/ Place: _____ Datum/ Date: _____ Pečat/ Stamp:		

Crna Gora
Montenegro
Nadležni organ
Competent authority

DOZVOLA ZA IZVOZ PREKURSORA
EXPORT AUTHORISATION
Primjerak za izvoznika/ Copy for the exporter

4	Primjerak za izvoznika/ Copy for the exporter					
1. Izvoznik (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Exporter (name, address, phone, fax, e-mail)	2. Broj dozvole: authorization number:					
	Datum izdavanja: Issued date:					
	Mjesto izdavanja: Place of issue:					
	3. Pojednostavljeni postupak izdavanja dozvole za izvoz. Simplified export authorisation procedure					
	DA/YES_____ NE/NO _____					
	4. Rok važenja dozvole: Period of validity:					
	Početak: Beginning:	Kraj: End:				
5. Uvoznik (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Importer (name, address, phone, fax,e-mail)	6. Organ koji izdaje dozvolu (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Issuing Authority (name, address, phone, fax, e-mail)					
Broj uvozne dozvole: Import authorisation No:						
7. Drugi posrednik(ci) (naziv i adresa) Other Operator(s) (name and address)	8. Carinarnica kojoj će se podnijeti carinska deklaracija (naziv i adresa) Customs office where the customs declaration willme made (name and address)					
9. Krajnji primalac (naziv i adresa) Ultimate consignee (name and address)	10. Mjesto izlaza Point of exit		11. Mjesto ulaza u zemlju uvoznicu Point of enty into the importing country			
	12. Prevozno sredstvo Means of transport		13. Plan kretanja Itinerary			
14a. Naziv prekursora Name of precursor		Trgovčki naziv preparata Trade name of preparation		15b.KN kod (tarifna oznaka)/ CN code		
				CAS broj/ CAS number		
Masa/ zapremina pojedinačnog pakovanja: Weight/ volume of each unit:		Broj pakovanja/ Number of units:		16b. Neto masa/ Net weight		
				17b. % u smješi/ % of mixture		

		18b. Broj profakture/ Invoice number
14b. Naziv prekursora Name of precursor	Trgovčki naziv preparata Trade name of preparation	15b.KN kod (tarifna oznaka)/ CN code
		CAS broj/ CAS number
		16b. Neto masa/ Net weight
Masa/ zapremina pojedinačnog pakovanja: Weight/ volume of each unit:	Broj pakovanja/ Number of units:	17b. % u smješi/ % of mixture
		18b. Broj profakture/ Invoice number
19. Izjava podnosioca zahtjeva Declaration by the applicant Ime i prezime/ Name: _____ Predstavnik/ Representing: _____ (podnosilac zahtjeva/ Applicant) Potpis/ Signature _____ Datum/ Date: _____		20. Popunjavanje carinarnica kojoj se podnosi carinska deklaracija/ For completion by the customs office where the export declaration is made Broj carinske deklaracije/ Reference number of customs declaration: _____ Pečat/ Stamp: _____
21. Popunja organ koji izdaje dozvolu/ For completion by authority Potrebni podaci u polju 18: _____ DA/NE Box 18 information still required: _____ YES/NO Potrebni podaci u poljima 7, 8, 10 - 13: _____ DA/NE Boxes 7, 8, 10 - 13 information still required: _____ YES/NO Potpis/ Signature: _____ Funkcija/ Function: _____ Datum/ Date: _____ Pečat/ Stamp:		22. Potvrda izlaza iz EU / Confirmation of exit from the EU (Popunjavanje nadležni organ na mjestu izlaza iz carinskog područja Unije/ For completion by the competent authorities at the point of exit from the customs territory of the Union) Datum izlaza/ Date of exit: _____ Potpis službenika/ Signature of officer: _____ Funkcija/ Function: _____ Mjesto/ Place: _____ Datum/ Date: _____ Pečat/ Stamp:



Crna Gora
Montenegro
Nadležni organ
Competent authority

DOZVOLA ZA UVOZ PREKURSORA
IMPORT AUTHORISATION

Primjerak za organ koje izdaje dozvolu/Copy for the issuing authority

1	Primjerak za organ koje izdaje dozvolu/Copy for the issuing authority	
1. Uvoznik (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Importer (name, address, phone, fax, e-mail)	2. Broj dozvole: authorization number: Datum izdavanja: Issued date: Mjesto izdavanja: Place of issue:	
	3. Rok važenja dozvole: Period of validity: Početak: Kraj: Beginning: End:	
4. Izvoznik (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Exporter (name, address, phone, fax, e-mail)	5. Organ koji izdaje dozvolu (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Issuing Authority (name, address, phone, fax, e-mail)	
6. Drugi posrednik(ci) (naziv i adresa) Other Operator(s) (name and address)	7. Nadležni organ zemlje izvoznice Competent authority of the exporting country	
8. Krajnji primalac (naziv i adresa) Ultimate consignee (name and address)	9. Mjesto ulaska u carinsko područje Point of entry into the customs territory	
	10. Način prevoza/ podaci o prevoznom sredstvu Mode of transport/ information on means of transport	
11a. Naziv prekursora Name of precursor	Trgovčki naziv preparata Trade name of preparation	12b. KN kod (tarifna oznaka)/ CN code CAS broj/ CAS number
Masa/ zapremina pojedinačnog pakovanja: Weight/ volume of each unit:	Broj pakovanja/ Number of units:	13b. Neto masa/ Net weight
		14b. % u smješi/ % of mixture
		15b. Broj profakture/ Invoice number
11b. Naziv prekursora Name of precursor	Trgovčki naziv preparata Trade name of preparation	12b. KN kod (tarifna oznaka)/ CN code CAS broj/ CAS number

Masa/ zapremina pojedinačnog pakovanja: Broj pakovanja/ Number of units: Weight/ volume of each unit:	
	13b. Neto masa/ Net weight
	14b. % u smješi/ % of mixture
	15b. Broj profakture/ Invoice number
16. Izjava podnosioca zahtjeva Declaration by the applicant Ime i prezime/ Name: _____ Predstavnik/ Representing: _____ (podnosilac zahtjeva/ Applicant) Potpis/ Signature _____ Datum/ Date: _____	
17. Popunja organ koji izdaje dozvolu/ For completion by authority Potrebno je ispuniti polja 7, 9 i 10: _____ DA/NE Boxes 7, 9 i 10 still required: _____ YES/NO Potpis/ Signature: _____ Funkcija/ Function: _____ Datum/ Date: _____ Pečat/ Stamp:	18. Popunjava carinarnica kojoj se podnosi carinska deklaracija/ For completion by the customs office where the export declaration is made Broj carinske deklaracije/ Reference number of customs declaration: _____ Potpis službenika/ Signature of officer: _____ Funkcija/ Function: _____ Mjesto/ Place: _____ Datum/ Date: _____ Pečat/ Stamp:

DOZVOLA ZA UVOZ PREKURSORA
IMPORT AUTHORISATION

2	Primjerak za nadležni organ u zemlji uvoza/ Copy for the authority in country of export		
1. Uvoznik (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Importer (name, address, phone, fax, e-mail)	2. Broj dozvole: authorization number:		
	Datum izdavanja: Issued date:		
	3. Rok važenja dozvole: Period of validity:		
	Početak: Beginning:	Kraj: End:	
4. Izvoznik (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Exporter (name, address, phone, fax, e-mail)	5. Organ koji izdaje dozvolu (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Issuing Authority (name, address, phone, fax, e-mail)		
6. Drugi posrednik(ci) (naziv i adresa) Other Operator(s) (name and address)	7. Nadležni organ zemlje izvoznice Competent authority of the exporting country		
8. Krajnji primalac (naziv i adresa) Ultimate consignee (name and address)	9. Mjesto ulaska u carinsko područje Point of entry into the customs territory		
	10. Način prevoza/ podaci o prevoznom sredstvu Mode of transport/ information on means of transport		
11a. Naziv prekursora Name of precursor	Trgovčki naziv preparata Trade name of preparation	12b.KN kod (tarifna oznaka)/ CN code	
Masa/ zapremina pojedinačnog pakovanja: Weight/ volume of each unit:	Broj pakovanja/ Number of units:	CAS broj/ CAS number	
		13b. Neto masa/ Net weight	
		14b. % u smješi/ % of mixture	
		15b. Broj profakture/ Invoice number	
11b. Naziv prekursora Name of precursor	Trgovčki naziv preparata Trade name of preparation	12b.KN kod (tarifna oznaka)/ CN code	

Masa/ zapremina pojedinačnog pakovanja: Broj pakovanja/ Number of units: Weight/ volume of each unit:	CAS broj/ CAS number
	13b. Neto masa/ Net weight
	14b. % u smješi/ % of mixture
	15b. Broj profakture/ Invoice number
16. Izjava podnosioca zahtjeva Declaration by the applicant Ime i prezime/ Name: _____ Predstavnik/ Representing: _____ (podnosilac zahtjeva/ Applicant) Potpis/ Signature _____ Datum/ Date: _____	
17. Popunja organ koji izdaje dozvolu/ For completion by authority Potrebno je ispuniti polja 7, 9 i 10: _____ DA/NE Boxes 7, 9 i 10 still required: _____ YES/NO Potpis/ Signature: _____ Funkcija/ Function: _____ Datum/ Date: _____ Pečat/ Stamp:	18. Popunjava carinarnica kojoj se podnosi carinska deklaracija/ For completion by the customs office where the export declaration is made Broj carinske deklaracije/ Reference number of customs declaration: _____ Potpis službenika/ Signature of officer: _____ Funkcija/ Function: _____ Mjesto/ Place: _____ Datum/ Date: _____ Pečat/ Stamp:



Crna Gora
Montenegro
Nadležni organ
Competent authority

DOZVOLA ZA UVOZ PREKURSORA
IMPORT AUTHORISATION

Primjerak koji prati robu/ Copy to accompany the goods

3	Primjerak koji prati robu/ Copy to accompany the goods	
1. Uvoznik (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Importer (name, address, phone, fax, e-mail)	2. Broj dozvole: authorization number: Datum izdavanja: Issued date: Mjesto izdavanja: Place of issue:	
	3. Rok važenja dozvole: Period of validity: Početak: Kraj: Beginning: End:	
4. Izvoznik (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Exporter (name, address, phone, fax, e-mail)	5. Organ koji izdaje dozvolu (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Issuing Authority (name, address, phone, fax, e-mail)	
6. Drugi posrednik(ci) (naziv i adresa) Other Operator(s) (name and address)	7. Nadležni organ zemlje izvoznice Competent authority of the exporting country	
8. Krajnji primalac (naziv i adresa) Ultimate consignee (name and address)	9. Mjesto ulaska u carinsko područje Point of entry into the customs territory	
	10. Način prevoza/ podaci o prevoznom sredstvu Mode of transport/ information on means of transport	
11a. Naziv prekursora Name of precursor	Trgovčki naziv preparata Trade name of preparation	12b. KN kod (tarifna oznaka)/ CN code CAS broj/ CAS number
Masa/ zapremina pojedinačnog pakovanja: Weight/ volume of each unit:	Broj pakovanja/ Number of units:	13b. Neto masa/ Net weight
		14b. % u smješi/ % of mixture
		15b. Broj profakture/ Invoice number
11b. Naziv prekursora Name of precursor	Trgovčki naziv preparata Trade name of preparation	12b. KN kod (tarifna oznaka)/ CN code

Masa/ zapremina pojedinačnog pakovanja: Weight/ volume of each unit: Broj pakovanja/ Number of units:	CAS broj/ CAS number
	13b. Neto masa/ Net weight
	14b. % u smješi/ % of mixture
	15b. Broj profakture/ Invoice number
16. Izjava podnosioca zahtjeva Declaration by the applicant Ime i prezime/ Name: _____ Predstavnik/ Representing: _____ (podnosilac zahtjeva/ Applicant) Potpis/ Signature _____ Datum/ Date: _____	
17. Popunja organ koji izdaje dozvolu/ For completion by authority Potrebno je ispuniti polja 7, 9 i 10: _____ DA/NE Boxes 7, 9 i 10 still required: _____ YES/NO Potpis/ Signature: _____ Funkcija/ Function: _____ Datum/ Date: _____ Pečat/ Stamp:	18. Popunjava carinarnica kojoj se podnosi carinska deklaracija/ For completion by the customs office where the export declaration is made Broj carinske deklaracije/ Reference number of customs declaration: _____ Potpis službenika/ Signature of officer: _____ Funkcija/ Function: _____ Mjesto/ Place: _____ Datum/ Date: _____ Pečat/ Stamp:



Crna Gora
Montenegro
Nadležni organ
Competent authority

DOZVOLA ZA UVOZ PREKURSORA
IMPORT AUTHORISATION

Primjerak za uvoznika/ Copy for the importer

4	Primjerak za uvoznika/ Copy for the importer	
1. Uvoznik (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Importer (name, address, phone, fax, e-mail)	2. Broj dozvole: authorization number: Datum izdavanja: Issued date: Mjesto izdavanja: Place of issue:	
	3. Rok važenja dozvole: Period of validity: Početak: Kraj: Beginning: End:	
4. Izvoznik (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Exporter (name, address, phone, fax, e-mail)	5. Organ koji izdaje dozvolu (naziv, adresa, telefon, faks, e-pošta) Issuing Authority (name, address, phone, fax, e-mail)	
6. Drugi posrednik(ci) (naziv i adresa) Other Operator(s) (name and address)	7. Nadležni organ zemlje izvoznice Competent authority of the exporting country	
8. Krajnji primalac (naziv i adresa) Ultimate consignee (name and address)	9. Mjesto ulaska u carinsko područje Point of entry into the customs territory	
	10. Način prevoza/ podaci o prevoznom sredstvu Mode of transport/ information on means of transport	
11a. Naziv prekursora Name of precursor	Trgovčki naziv preparata Trade name of preparation	12b. KN kod (tarifna oznaka)/ CN code CAS broj/ CAS number
Masa/ zapremina pojedinačnog pakovanja: Weight/ volume of each unit:	Broj pakovanja/ Number of units:	13b. Neto masa/ Net weight
		14b. % u smješi/ % of mixture
		15b. Broj profakture/ Invoice number

11b. Naziv prekursora Name of precursor	Trgovčki naziv preparata Trade name of preparation	12b.KN kod (tarifna oznaka)/ CN code
		CAS broj/ CAS number
		13b. Neto masa/ Net weight
Masa/ zapremina pojedinačnog pakovanja: Weight/ volume of each unit:	Broj pakovanja/ Number of units:	14b. % u smješi/ % of mixture
		15b. Broj profakture/ Invoice number
16. Izjava podnosioca zahtjeva Declaration by the applicant Ime i prezime/ Name: _____ Predstavnik/ Representing: _____ (podnosilac zahtjeva/ Applicant) Potpis/ Signature _____ Datum/ Date: _____		
17. Popunja organ koji izdaje dozvolu/ For completion by authority Potrebno je ispuniti polja 7, 9 i 10: _____ DA/NE Boxes 7, 9 i 10 still required: _____ YES/NO Potpis/ Signature: _____ Funkcija/ Function: _____ Datum/ Date: _____ Pečat/ Stamp:	18. Popunjara carinarnica kojoj se podnosi carinska deklaracija/ For completion by the customs office where the export declaration is made Broj carinske deklaracije/ Reference number of customs declaration: _____ Potpis službenika/ Signature of officer: _____ Funkcija/ Function: _____ Mjesto/ Place: _____ Datum/ Date: _____ _____ Pečat/ Stamp:	

427.

Na osnovu člana 40 stav 5 Zakona o nadzoru i kontroli proizvodnje i prometa određenih supstanci koje se mogu upotrijebiti u proizvodnji opojnih droga i psihotropnih supstanci* ("Službeni list CG", broj 3/26), Ministarstvo zdravlja donijelo je

**PRAVILNIK
O OBRASCU, SADRŽAJU I NAČINU DOSTAVLJANJA OBAVJEŠTENJA PRIJE
IZVOZA PREKURSORA***

Član 1

Ovim pravilnikom propisuju se obrazac i sadržaj, kao i način dostavljanja obavještenja prije izvoza prekursora, koje organ državne uprave nadležan za poslove zdravlja, odnosno Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, prije izdavanja dozvole za izvoz prekursora, dostavlja nadležnom organu zemlje na čiju teritoriju se prekursor uvozi.

Član 2

Izrazi upotrijebljeni u ovom pravilniku imaju sljedeća značenja:

- 1) **izvoznik** je svako pravno ili fizičko lice koje je odgovorno za poslove izvoza prekursora i koje podnosi carinsku deklaraciju ili u čije ime se podnosi carinska deklaracija;
- 2) **obavještenje prije izvoza prekursora** (Pre Export Notification - PEN online) je sistem namijenjen nacionalnim organima koji se bave izvozom i uvozom da prate i verifikuju legitimost pojedinačnih pošiljki u međunarodnoj trgovini takvim prekursorima, identifikuju sumnjive transakcije i spriječe njihovo preusmjerenje u ilegalne kanale.

Član 3

Obavještenje prije izvoza prekursora štampa se na obrascu formata A4, na crnogorskom i engleskom jeziku.

Obrazac iz stava 1 ovog pravilnika čini sastavni dio ovog pravilnika.

Član 4

Obavještenje prije izvoza prekursora, dostavlja se putem elektronskog sistema nadležnom organu države na čiju teritoriju se prekursor uvozi.

Član 5

Danom stupanja na snagu ovog pravilnika prestaje da važi Pravilnik o obrascu, sadržini i načinu dostavljanja obavještenja o izvozu prekursora („Službeni list CG“, broj 4/15).

Član 6

Ovaj pravilnik stupa na snagu danom objavljivanja u „Službenom listu Crne Gore“.

* Ovaj pravilnik usklađen je sa Delegiranom regulativom Komisije (EU) 2015/1011 od 24. aprila 2015. godine o dopuni Regulative (EZ) br. 273/2004 Evropskog parlamenta i Savjeta o prekursorima za droge i Regulative Savjeta (EZ) br. 111/2005 o utvrđivanju pravila za nadzor trgovine prekursorima za droge između Unije i trećih zemalja, kao i o stavljanju van snage Regulative Komisije (EZ) br. 1277/2005

Broj: 4-040/26-841/3

Podgorica, 20. februara 2026. godine

Ministar,
dr **Vojislav Šimun**, s.r.

OBAVJEŠTENJE PRIJE IZVOZA PREKURSORA
NOTIFICATION ON EXPORT OF PRECURSORS

1. Naziv države i nadležnog organa na čiju teritoriju se prekursor uvozi/ Name of the country and the competent authority into whose territory the precursor is being imported		
2. Naziv drugog nadležnog organa (ako postoji)/ Name of the other competent authority (if applicable).		
3. Naziv drugog nadležnog organa (ako postoji)/ Name of the other competent authority (if applicable).		
4. Ime i prezime odgovornog lica/ Full name of the responsible person	5. Agencija (ime i adresa)/ Agency (name and address)	6. Zemlja/ Country
7. Telefon/ Telephone	8. Telefaks/ Fax	9. Adresa e-pošta/ Email
10. Potpis i datum/ Signature and date		

11. Ova pošiljka ☐ BIT ĆE/ ☐ NEĆE BITI prosljeđena ako se odgovor ne dobije u roku od dana/ This shipment ☐ WILL/ ☐ WILL NOT proceed if a reply is not received within.....days.

12. Ima li vaš organizacioni dio prigovor na ovu pošiljku? ☐ Da ☐ Ne ☐ Potrebne su dodatne provjere/ Does your office have any objection to this shipment? ☐ Yes ☐ No ☐ Further inquiries required.

Ako DA, molimo navedite pojedinosti i razloge/ If YES, please provide details and reasons.

DIO A/ PART A

Ovim obavještenje o izvozu prekursora obuhvaćeno je/ This export notification of the precursor covers: ☐ jedan izvoz/ one export operation, or ☐ više izvoza koji će se obavljati u određenom periodu (Početak: _____ Kraj: _____)/ several export operations to be carried out within for a certain period (Beginning: _____ End: _____).		
13. Naziv prekursora/name of precursor	14. Količina i masa/ Quantity and weight	15. Oznaka KN/ CN code
16. Zemlja izvoznica/ Exporting country	17. Izlazna tačka/ Point of exit	18. Datum otpreme/ Departure date
19. Zemlja uvoznica/ Importing country	20. Ulazna tačka / Point of entry	21. Očekivani datum dolaska/ Estimated arrival date
22. Pravac oretovara (uključujući slobodne zone i konačno odredište)/ Transshipment route (including Free Zones, and Final Destination)		23. Prevozno sredstvo/ Means of transport
24. Uvoznik (ime, adresa, telefon i telefaks)/ Importer (name, address, telephone and fax)		
25. Broj odobrenja za uvoz/izvoz/ Import/export authorization number		
26. Krajnji primalac (ime, adresa, telefon i telefaks)/ Ultimate consignee (name, address, telephone and fax)		
27. Druge napomene/ Other remarks		

DIO B/ PART B

28. Izvoznik, proizvođač ili dobavljač (ime, adresa, telefon i telefaks)/ Exporter, manufacturer or supplier (name, address, telephone and fax)
29. Posrednici (ime, adresa, telefon i telefaks)/ Intermediaries (name, address, telephone and fax)
30. Tranzitna preduzeća (ime, adresa, telefon i telefaks)/ Transit companies (name, address, telephone and fax)
31. Podaci o prevozu (br. Leta/broad, itd)/ Transportation details (Flight No/ vessel, etc)

NAPOMENA: Polja 17, 18, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 29, 30 i 31 nisu obavezujuća.

Na osnovu člana 34 stav 10 i člana 52 Zakona o lijekovima („Službeni list CG”, broj 14/26), Upravni odbor Instituta za lijekove i medicinska sredstva, uz saglasnost Ministarstva zdravlja, donosi

P R A V I L N I K O REGISTRACIJI HOMEOPATSKIH I TRADICIONALNIH BILJNIH LJEKOVA

I OSNOVNE ODREDBE

Član 1

Ovim pravilnikom propisuje se bliži način podnošenja, sadržaj zahtjeva i potrebne dokumentacije, kao bliži uslovi, sadržaj dokumentacije i način registracije homeopatskih i tradicionalnih biljnih lijekova.

Član 2

Izrazi koji se u ovom pravilniku koriste za fizička lica u muškom rodu podrazumijevaju iste izraze u ženskom rodu.

Član 3

Izrazi upotrijebljeni u ovom pravilniku imaju sljedeća značenja:

- 1) **homeopatski lijek za humanu upotrebu** je lijek izrađen od supstanci koje se koriste kao homeopatske sirovine, u skladu sa homeopatskim postupkom proizvodnje opisanim u Evropskoj farmakopeji ili, ako u njoj ne postoji, u drugim važećim farmakopejama država članica Evropske unije. Homeopatski lijek za humanu upotrebu može da sadrži više aktivnih principa;
- 2) **tradicionalni biljni lijek** je lijek koji je zasnovan na naučnim principima i rezultat je tradicije ili drugih tradicionalnih terapijskih pristupa;
- 3) **biljni lijek** je svaki lijek koji kao aktivne sastojke isključivo sadrži jednu ili više biljnih supstanci ili jedan ili više biljnih preparata ili jednu ili više biljnih supstanci u kombinaciji sa jednim ili više biljnih preparata;
- 4) **biljna supstanca** je svaka uglavnom cijela, usitnjena ili sječena biljka, dio biljke, alga, gljiva ili lišaj u neobrađenom, obično osušenom a ponekad i u svježem obliku. Biljnim supstancama smatraju se i određeni eksudati koji nijesu podvrgnuti specifičnom tretmanu. Biljne supstance se precizno određuju prema upotrijebljenom dijelu biljke i botaničkom nazivu u binomnom sistemu (rod, vrsta, varijetet i autor);
- 5) **biljni preparat** je preparat dobijen podvrgavanjem biljnih supstanci tretmanima kao što su ekstrakcija, destilacija, presovanje, frakcionisanje, prečišćavanje, koncentrovanje ili fermentacija. Biljni preparat obuhvata i usitnjene ili sprasene biljne supstance, tinkture, ekstrakte, etarska ulja, presovane sokove i prerađene eksudate;
- 6) **biljna monografija Evropske unije** je monografija koja sadrži naučno mišljenje Komiteta za biljne lijekove Evropske agencije za lijekove – *Committee on Herbal Medicinal Products* (u daljem tekstu: HMPC) o podacima o bezbjednosti i efikasnosti biljne supstance i njenih preparata namijenjenih za upotrebu u medicini, koja sadrži sve informacije potrebne za upotrebu lijeka koji sadrži specifičnu biljnu supstancu ili preparat, za šta se biljni lijek upotrebljava, kome je namijenjen, kao i bezbjednosne informacije (informacije o neželjenim efektima i interakciji sa drugim lijekom);
- 7) **Lista biljnih supstanci, njihovih pripravaka i kombinacija za upotrebu u tradicionalnim biljnim lijekovima** (*Community list of herbal substances, preparations and combinations thereof for use in traditional herbal medicinal products*) je lista koju priprema HMPC i koja sadrži podatke o indikacijama, jačini,

- dozi, putu primjene i druge podatke neophodne za bezbjednu primjenu biljnih supstanci u tradicionalnim biljnim lijekovima;
- 8) **podudarni lijek** je lijek koji ima iste aktivne supstance bez obzira na sastav pomoćnih supstanci, istu ili sličnu namjenu, jednaku jačinu i doziranje i ima jednak ili sličan put primjene kao i lijek za koji se podnosi zahtjev za registraciju;
 - 9) **HMPC** je komitet pri Evropskoj agenciji za lijekove (EMA) koji priprema listu iz tačke 7) ovog stava.

II REGISTRACIJA HOMEOPATSKOG LIJEKA

Član 4

Homeopatski lijek registruje se po pojednostavljenom postupku.

Zahtjev za registraciju homeopatskog lijeka po pojednostavljenom postupku podnosi se Institutu za lijekove i medicinska sredstva (u daljem tekstu: Institut) uz koji se prilaže popunjen obrazac zahtjeva.

Podnosilac zahtjeva za registraciju i nosilac registracije homeopatskog lijeka moraju da imaju sjedište u Crnoj Gori.

Zahtjev iz stava 2 ovog člana može podnijeti i fizičko ili pravno lice sa sjedištem u Evropskoj uniji.

Zahtjev iz stava 2 ovo člana podnosi se na obrascu koji sadrži sljedeće podatke:

- 1) naziv lijeka;
- 2) naziv homeopatske/ih sirovine/a;
- 3) farmaceutski oblik, način primjene, podatke o pakovanju, stepen razblaženja;
- 4) podatke o sastavu homeopatskog lijeka;
- 5) podatke o proizvođaču lijeka (naziv, adresa i mjesto proizvodnje);
- 6) predlog režima izdavanja lijeka;
- 7) datum i potpis odgovornog lica za postupak registracije.

Zahtjev iz stava 2 ovog člana može da se odnosi na jedan farmaceutski oblik u više različitih stepena razblaženja i pakovanja koji su pripremljeni iz iste homeopatske sirovine (*homeopathic stock*).

Obrazac zahtjeva iz stava 2 ovog člana objavljuje Institut na svojoj internet stranici.

Uz zahtjev iz stava 2 ovog člana podnosi se odgovarajuća dokumentacija i dokaz da su plaćene propisane naknade.

Član 5

Uz zahtjev iz člana 4 stav 2 ovog pravilnika podnosi se dokumentacija u obliku Opšteg tehničkog dokumenta (u daljem tekstu: CTD dosije), sa specifičnim zahtjevima za homeopatske lijekove, u skladu sa posebnim odredbama o primjeni Modula 3 i 4 na homeopatske lijekove, u skladu sa propisom kojim se uređuju uslovi za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet.

Dokumentacija iz stava 1 ovog člana sadrži:

- 1) naučni naziv ili drugi naziv naveden u farmakopeji za homeopatsku sirovinu ili više njih, uz navođenje različitih puteva primjene, farmaceutskih oblika i stepena razblaženja za koji se registruju;
- 2) podatke kojima se opisuje kako homeopatska sirovina ili više njih dobijaju i kontrolišu, kao i bibliografski podaci kojima se dokazuje njena, odnosno njihova homeopatska primjena;
- 3) podatke o proizvodnji i kontroli kvaliteta svakog farmaceutskog oblika sa opisom metode razblaživanja i potenciranja;
- 4) dozvolu za proizvodnju lijekova izdatu od nadležnog organa u zemlji proizvođača i sertifikat dobre proizvođačke prakse (u daljem tekstu: GMP sertifikat) izdat od regulatornog tijela neke od

zemalja EEA ili zemalja koje sa EU imaju potpisan MRA sporazum, odnosno sertifikat izdat od strane Instituta;

5) listu zemalja u kojima je lijek registrovan ili je dobio dozvolu za stavljanje u promet, u kojima je zahtjev za registraciju povučen ili odbijen sa razlozima takve odluke, kao i listu zemalja gdje se lijek nalazi u prometu;

6) kopija akta o registraciji ili dozvole za lijek istog homeopatskog lijeka u državama članicama Evropske unije;

7) jedan ili više nacрта (*mock-up*) spoljašnjeg i unutrašnjeg pakovanja za lijek koji se registruje;

8) podatke o stabilnosti lijeka.

Odredbe Modula 3 iz stava 1 ovog člana odnose se na podnijete dokumente, sa sljedećim izmjenama:

1) terminologija - latinski naziv homeopatske sirovine mora biti u skladu sa latinskim nazivom iz Evropske farmakopeje ili, ako takav ne postoji, sa službenom farmakopejom države članice EU; ako je primjenljivo, treba navesti tradicionalni naziv koje se koristi u zemljama Evropske unije;

2) kontrola polaznih materijala - dokumentacija o polaznim supstancama, tj. o svim korišćenim materijalima uključujući sirovine i intermedijere u izradi konačnog razblaženja koje ulazi u sastav gotovog lijeka dopunjuju se dodatnim podacima o homeopatskoj sirovini. Opšte zahtjeve kvaliteta potrebno je primijeniti na sve polazne materijale i sirovine kao i na sve faze procesa proizvodnje do finalnog razblaženja koje ulazi u sastav gotovog lijeka. Ako je moguće, potrebno je sprovesti određivanje sadržaja toksičnih sastojaka i ako kvalitet finalnog razblaženja nije moguće kontrolisati zbog visokog stepena razblaženja. Svaku fazu procesa proizvodnje, od polaznih materijala sve do finalnog razblaženja koje ulazi u sastav gotovog lijeka, potrebno je detaljno opisati. U slučaju razblaženja, postupci razblaženja moraju biti izvedeni u skladu sa homeopatskim metodama proizvodnje opisanim u Evropskoj farmakopeji ili u zvaničnoj farmakopeji države članice Evropske unije;

3) kontrola kvaliteta gotovog lijeka - opšti zahtjevi za kvalitet se primjenjuju i na homeopatske lijekove, a svaki izuzetak mora biti detaljno obrazložen od strane podnosioca zahtjeva. Potrebno je identifikovati i odrediti sadržaj svih sastojaka od toksikološkog značaja. Ako identifikacija i određivanje sadržaja sastojaka od toksikološkog značaja nije moguća zbog, npr. velikog stepena razblaženja u gotovom proizvodu, kvalitet mora biti prikazan kompletnom validacijom procesa proizvodnje i procesa razblaženja;

4) ispitivanje stabilnosti - potrebno je dokazati stabilnost gotovog lijeka. Podaci o stabilnosti homeopatskih sirovina su obično prenosivi i na njihova razblaženja/triturate. Ako zbog stepena razblaženja nije moguće sprovesti identifikaciju i određivanje sadržaja aktivnih supstanci, podaci o stabilnosti farmaceutskog oblika se mogu razmotriti.

Zahtjevi za farmakološko-toksikološku dokumentaciju odnose se na uobičajene podatke o bezbjednosti koji uključuju podatke o farmakodinamici, farmakokinetici i toksikologiji.

Odredbe Modula 4 iz stava 1 ovog člana primjenjuju se tako da svako izostavljanje podataka treba da bude obrazloženo, tj. treba da se navede obrazloženje zašto se može prihvatiti dokaz prihvatljivog nivoa bezbjedne primjene i pored toga što neka ispitivanja nedostaju.

Dokumentacija iz stava 1 ovog člana, podnosi se za svaki farmaceutski oblik posebno.

Podnosilac zahtjeva je dužan da, na zahtjev Instituta, dostavi uzorke lijekova potrebne za laboratorijsku kontrolu kvaliteta lijekova.

Član 6

Rješenje o registraciji homeopatskog lijeka izdaje se na period važenja od pet godina od dana izdavanja.

Rješenje o registraciji homeopatskog lijeka, pored ostalog, sadrži naziv matične homeopatske sirovine/a i stepen razblaženja.

Član 7

Nosilac registracije homeopatskog lijeka dužan je da obavijesti Institut o danu stavljanja lijeka u promet u Crnoj Gori za svaki farmaceutski oblik, vrstu i veličinu pakovanja lijeka, u roku od 15 dana od dana stavljanja homeopatskog lijeka u promet.

Nosilac registracije homeopatskog lijeka dužan je da obavijesti Institut najmanje 60 dana prije prestanka stavljanja lijeka u promet privremeno ili trajno, osim u slučaju vanrednih okolnosti.

Obavještenje o stavljanju lijeka u promet iz stava 1 ovog člana podnosi se na obrascu koji Institut objavljuje na svojoj internet stranici.

Član 8

Institut može da odbije zahtjev za registraciju homeopatskog lijeka, ako podnosilac zahtjeva ne dostavi podatke, dokumenta, uzorke ili druge materijale u skladu sa Zakonom, kao i ako utvrdi:

- 1) da su informacije sadržane ili dostavljene uz zahtjev za registraciju netačne;
- 2) da je lijek štetan u normalnim uslovima upotrebe;
- 3) da kvalitativni ili kvantitativni sastav lijeka ne odgovara deklarisanom od strane podnosioca zahtjeva,
- 4) obilježavanje ili uputstvo za lijek nije usaglašeno sa odredbama Zakona.

Član 9

Nosilac registracije homeopatskog lijeka podnosi Institutu zahtjev za izmjene i dopune podataka na osnovu kojih je homeopatski lijek registrovan, kao i izmjene i dopune dokumentacije podnijete uz zahtjev za registraciju homeopatskog lijeka, kao i posljedične promjene uputstva za lijek, ukoliko je primjenljivo.

Uz zahtjev za izmjene i dopune iz stava 1 ovog člana, nosilac registracije homeopatskog lijeka, pored podataka na koje se izmjena, odnosno dopuna odnosi, podnosi i podatke o broju i datumu prve registracije i posljednje obnove registracije (ukoliko je primjenljivo).

Član 10

Nosilac registracije homeopatskog lijeka podnosi Institutu zahtjev za obnovu registracije najkasnije devet mjeseci prije isteka perioda važenja rješenja o registraciji homeopatskog lijeka.

Registracija homeopatskog lijeka se može obnoviti na novih pet godina ili na neograničen period, na osnovu ponovne procjene odnosa između rizika i koristi lijeka.

U slučaju nepodnošenja zahtjeva za obnovu registracije u roku iz stava 1 ovog člana, smatra se da rješenje o registraciji homeopatskog lijeka nije obnovljeno, pa nosilac registracije homeopatskog lijeka podnosi novi zahtjev za registraciju, a lijek ne može da se stavlja u promet do dana izdavanja novog rješenja.

Uz zahtjev za obnovu nosilac registracije homeopatskog lijeka, pored podataka iz člana 4 stav 5 ovog pravilnika, podnosi i podatke o broju i datumu prve registracije (ukoliko je primjenljivo), sa dokumentacijom koja se odnosi na obnovu registracije.

Podnosilac zahtjeva za obnovu registracije homeopatskog lijeka, na zahtjev Instituta, dostavlja uzorke lijekova potrebne za laboratorijsku kontrolu kvaliteta lijeka.

Lijek kome je isteklo rješenje o registraciji, koje nije obnovljeno, može da bude u prometu i poslije isteka tog roka, do isteka roka upotrebe lijeka, a najduže 180 dana od dana isteka roka na koji je izdato rješenje o registraciji.

Član 11

Dokumentacija iz člana 10 stav 4 ovog pravilnika, sadrži:

- 1) ažurirane administrativne podatke iz člana 5 ovog pravilnika;
- 2) hronološku listu odobrenih i prijavljenih izmjena i dopuna u periodu važenja rješenja o registraciji homeopatskog lijeka;

- 3) pregled podataka o bezbjednosti primjene homeopatskog lijeka u posljednjih pet godina.

Član 12

Rješenje o registraciji homeopatskog lijeka može da bude suspendovano ili ukinuto na zahtjev nosioca registracije ili ako Institut utvrdi:

- 1) da odnos između koristi i rizika primjene lijeka nije povoljan u propisanim uslovima upotrebe;
- 2) da lijek može da bude štetan u uobičajenim uslovima primjene;
- 3) da kvalitativni, odnosno kvantitativni sastav lijeka ne odgovara deklarisanom sastavu;
- 4) da bilo koji podatak ili informacija dostavljena uz zahtjev za registraciju homeopatskog lijeka nije tačna,
- 5) da lijek u prometu ne odgovara uslovima iz rješenja o registraciji homeopatskog lijeka, odnosno da ne ispunjava druge uslove propisane Zakonom i podzakonskim propisima donijetim za njegovo sprovođenje;
- 6) da nosilac registracije više ne ispunjava uslove propisane Zakonom i podzakonskim propisima donijetim za njegovo sprovođenje;
- 7) da lijek nije bio u prometu tri godine u Crnoj Gori od dana registracije, odnosno da je lijek poslije registracije bio određen period u prometu u Crnoj Gori, a nakon tog perioda tri uzastopne godine nije bio u prometu u Crnoj Gori;
- 8) u drugim opravdanim slučajevima koje utvrdi Institut.

U slučaju iz stava 1 ovog člana, Institut može da naloži povlačenje homeopatskog lijeka sa tržišta.

III REGISTRACIJA TRADICIONALNOG BILJNOG LIJEKA

Član 13

Tradicionalni biljni lijek registruje se po pojednostavljenom postupku.

Zahtjev za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka po pojednostavljenom postupku podnosi se Institutu, uz koji se prilaže popunjen obrazac zahtjeva.

Podnosilac zahtjeva za registraciju i nosilac registracije tradicionalnog biljnog lijeka moraju da imaju sjedište u Crnoj Gori.

Zahtjev iz stava 2 ovog člana može podnijeti i fizičko ili pravno lice sa sjedištem u Evropskoj uniji.

Zahtjev iz stava 2 ovog člana podnosi se na obrascu koji sadrži sljedeće podatke:

- 1) naziv lijeka;
- 2) farmaceutski oblik, način primjene, podatke o pakovanju;
- 3) podatke o sastavu tradicionalnog biljnog lijeka (naziv i količina aktivnih supstanci i predlog tradicionalnih indikacija);
- 4) podatke o proizvođaču lijeka (naziv, adresa i mjesto proizvodnje);
- 5) datum i potpis odgovornog lica za postupak registracije.

Zahtjev iz stava 2 ovog člana podnosi se za svaki farmaceutski oblik, jačinu i pakovanje tradicionalnog biljnog lijeka.

Obrazac zahtjeva iz stava 2 ovog člana objavljuje Institut na svojoj internet stranici.

Uz zahtjev iz stava 2 ovog člana podnosi se odgovarajuća dokumentacija i dokaz da su plaćene propisane naknade.

Član 14

Uz zahtjev iz člana 13 stav 2 ovog pravilnika podnosi se dokumentacija u obliku CTD dosijea, sa specifičnim zahtjevima za tradicionalne biljne lijekove, u skladu sa posebnim odredbama o primjeni Modula 3 koji se primjenjuju kod odobravanja biljnih lijekova u skladu sa propisom kojim se uređuju uslovi za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet.

Dokumentacija iz stava 1 ovog člana sadrži:

- 1) naziv ili poslovni naziv i adresu sjedišta podnosioca zahtjeva i, kad je primjenljivo, proizvođača;
- 2) naziv lijeka;
- 3) kvalitativni i kvantitativni sastav svih sastojaka lijeka, sa navođenjem međunarodnog nezaštićenog naziva (INN) koji je preporučila Svjetska zdravstvena organizacija, ako postoji, odnosno sa navođenjem drugog odgovarajućeg naziva koje za biljnu supstancu mora uključivati naučni naziv biljke (rod, vrsta, podvrsta, autor) i korišćeni dio biljke, a za biljni preparat i odnos biljne supstance prema preparatu i rastvarač(e) za ekstrakciju;
- 4) procjena rizika koji lijek može imati po životnu sredinu (uticaj lijeka na životnu sredinu procjenjuje se za svaki pojedinačni slučaj i predviđaju se specifični postupci za njegovo ograničavanje);
- 5) opis postupka proizvodnje;
- 6) terapijske indikacije, kontraindikacije i neželjena dejstva;
- 7) doziranje, farmaceutski oblik, način i put primjene, kao i očekivani rok upotrebe lijeka;
- 8) razloge zbog kojih je potrebno preduzeti posebne mjere opreza kod čuvanja lijeka, primjene i odlaganja u otpad, uz navođenje potencijalnih rizika koje lijek predstavlja za životnu sredinu;
- 9) opis metoda ispitivanja koje koristi proizvođač;
- 10) rezultate pretkliničkih (toksikoloških i farmakoloških) ispitivanja;
- 11) sažetak karakteristika lijeka bez navođenja kliničkih podataka, nacrt (*mock-up*) spoljašnjeg i unutrašnjeg pakovanja i uputstvo za lijek;
- 12) ako lijek sadrži kombinaciju aktivnih supstanci iz člana 16 ili člana 44 stav 2 Zakona, podatke iz člana 44 stav 1 tačka 5) Zakona koji se odnose na tu kombinaciju, a ako pojedine aktivne supstance nijesu dovoljno poznate i podatke koji se odnose na pojedine aktivne supstance;
- 13) dozvolu za proizvodnju lijekova izdatu od nadležnog organa u zemlji proizvođača i sertifikat dobre proizvođačke prakse (u daljem tekstu: GMP sertifikat) izdat od regulatornog tijela neke od zemalja EEA ili zemalja koje sa EU imaju potpisan MRA sporazum, odnosno sertifikat izdat od strane Instituta;
- 14) listu zemalja u kojima je lijek registrovan ili je dobio dozvolu za stavljanje u promet, u kojima je zahtjev za registraciju povučen ili odbijen sa razlozima takve odluke, kao i listu zemalja gdje se lijek nalazi u prometu;
- 15) bibliografski (literaturni) ili stručni dokaz da je taj ili njemu podudaran lijek u medicinskoj upotrebi u periodu od najmanje 30 godina do dana podnošenja zahtjeva, od čega najmanje 15 godina u državama članicama Evropske unije;
- 16) pregled bibliografskih podataka uz ekspertski izvještaj o bezbjednosti primjene, a na zahtjev Instituta i ostali podaci potrebni za procjenu bezbjednosti primjene lijeka.

Uslov da se dokaže medicinska upotreba iz stava 1 tačka 15 ovog člana ispunjen je i kad stavljanje lijeka u promet nije bilo zasnovano na određenoj dozvoli za lijek, kao i kad je broj ili količina sastojaka lijeka smanjena tokom tog perioda.

Zahtjev za registraciju po pojednostavljenom postupku može da se podnese i za tradicionalni biljni lijek koji se primjenjuje u Evropskoj uniji manje od 15 godina ako taj lijek ispunjava ostale uslove za registraciju u skladu sa Zakonom i ako postoji biljna monografija Evropske unije ili se biljni lijek sastoji od biljnih supstanci, njihovih preparata ili kombinacija za upotrebu u tradicionalnim

biljnim lijekovima koje se nalaze na Listi biljnih supstanci, njihovih preparata i kombinacija za upotrebu u tradicionalnim biljnim lijekovima.

Specifični zahtjevi iz stava 1 ovog člana odnose se na:

- 1) zahtjeve za biljnu supstancu i biljni preparat;
- 2) zahtjeve za biljni lijek.

Zahtjevi za biljnu supstancu i biljni preparat odnose se na:

- podatke u vezi sa nomenklaturom biljne supstance: binarni naučni naziv biljke (rod, vrsta, varijetet i autor) i hemotip (gdje je primjenljivo), djelove biljaka, definiciju biljne supstance, druge nazive (sinonime navedene u drugim farmakopejama) i laboratorijsku oznaku;
- podatke u vezi sa nomenklaturom biljnog preparata: binarni naučni naziv biljke (rod, vrsta, varijetet i autor) i hemotip (gdje je primjenljivo), djelove biljaka, definiciju biljnog preparata, odnos biljne supstance i biljnog preparata, rastvarač/e za ekstrakciju, druge nazive (sinonime navedene u drugim farmakopejama) i laboratorijsku oznaku;
- podatke o strukturi biljne supstance i biljnog preparata (gdje je primjenljivo): fizički oblik, opis djelova sa poznatim terapijskim dejstvom ili oznake (molekulska formula, relativna molekulska masa, strukturna formula uključujući relativnu i apsolutnu stereochemiju) i opis drugih sastavnih djelova;
- podatke o proizvođaču biljne supstance: naziv, adresa i odgovornost svih dobavljača, uključujući i ugovorne dobavljače, sva mjesta koja su uključena u određene proizvodne postupke, odnosno postupke sakupljanja i kontrole biljne supstance;
- podatke o proizvođaču biljnog preparata: naziv, adresa i odgovornost svih dobavljača, uključujući i ugovorne dobavljače, sva mjesta koja su uključena u određene proizvodne postupke odnosno postupke sakupljanja i kontrole biljnog preparata;
- podatke o postupku proizvodnje i procesne kontrole za biljnu supstancu: način dobijanja i sakupljanja biljne vrste, uključujući geografsko porijeklo lijekovite biljne vrste, uslove uzgoja, sakupljanja, sušenja i čuvanja;
- podatke o postupku proizvodnje i procesne kontrole za biljni preparat: navode se informacije koji na odgovarajući način opisuju proizvodnju biljnog preparata uključujući podatke o rastvaračima i reagensima, faze prečišćavanja i standardizaciju;
- kratak opis razvoja postupka proizvodnje biljne supstance i biljnog preparata uzimajući u obzir način i put primjene. Potrebno je uzeti u obzir i rezultate poređenja fitohemijskog sastava biljnih supstanci i biljnih preparata navedenih u literaturi i sastava biljnih supstanci i biljnih preparata sadržanih u tradicionalnom biljnom lijeku za koji se podnosi zahtjev za upis u Registar, ako je primjenljivo;
- objašnjenje strukture i drugih osobina biljne supstance uz podatke o botaničkim, makroskopskim, mikroskopskim i fitohemijskim osobinama i ako je to potrebno o biološkoj aktivnosti;
- objašnjenje strukture i drugih osobina biljnog preparata uz podatke o fitohemijskom sastavu i fizičko-hemijskim osobinama i ako je potrebno o biološkoj aktivnosti;
- specifikacije biljne supstance i biljnih preparata, gdje je primjenljivo;
- podatke o analitičkim metodama koje se upotrebljavaju za ispitivanje biljne supstance i biljnog preparata, gdje je primjenljivo;
- podatke o validaciji analitičkih metoda koje se koriste za ispitivanje biljne supstance i biljnog preparata, gdje je primjenljivo;
- podatke o serijama i rezultate analize serija biljne supstance i biljnog preparata gdje je primjenljivo, uključujući i farmakopejske supstance;
- obrazloženje specifikacije biljne supstance i biljnih preparata, gdje je primjenljivo;
- podatke o referentnim standardima i materijalima koji se koriste za ispitivanje biljne supstance i biljnog preparata, gdje je primjenljivo;
- kada biljna supstanca ili biljni preparat imaju monografiju u Evropskoj farmakopeji, podnosilac zahtjeva može priložiti i sertifikat o usklađenosti, koji izdaje Evropski direktorat za kvalitet lijekova (*European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM*).

Zahtjevi za biljni lijek odnose se na prilaganje kratkog opisa razvoja formulacije biljnog lijeka uzimajući u obzir predloženi način i put primjene. Gdje je primjenljivo, potrebno je uzeti u obzir i rezultate uporednog fitohemijskog sastava proizvoda koji se navode u literaturi i proizvoda za koji je podnošen zahtjev.

Član 15

Ako se zahtjev za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka odnosi na biljnu supstancu, biljni preparat ili njihovu kombinaciju iz biljne monografije Evropske unije ili sa Liste biljnih supstanci, njihovih preparata i kombinacija za upotrebu u tradicionalnim biljnim lijekovima, ne dostavljaju se podaci iz člana 14 stav 2 tač. 14), 15) i 16) ovog pravilnika i ne primjenjuju se odredbe člana 16 stav 1 tač. 3) i 4) ovog pravilnika.

Ako se biljna supstanca, biljni preparat ili njihova kombinacija više ne nalaze u biljnoj monografiji Evropske unije ili na Listi biljnih supstanci, njihovih preparata i kombinacija za upotrebu u tradicionalnim biljnim lijekovima, biljni lijekovi koji sadrže tu supstancu ukida se registracija ako se u roku od tri mjeseca ne dostave podaci i dokumentacija iz člana 14 stav 2 ovog pravilnika.

Član 16

Zahtjev za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka po pojednostavljenom postupku odbija se ako nijesu ispunjeni uslovi iz člana 44 Zakona i dostavljena dokumentacija iz člana 14 stav 2 ovog pravilnika ili ako:

- 1) kvalitativni, odnosno kvantitativni sastav ne odgovara deklarisanom sastavu;
- 2) indikacije nijesu u skladu sa uslovima za registraciju;
- 3) lijek bi mogao da bude štetan u uobičajenim uslovima primjene;
- 4) podaci o tradicionalnoj upotrebi lijeka su nepotpuni, naročito ako farmakološki efekti ili efikasnost lijeka nijesu dovoljno uvjerljivi na osnovu dugotrajne upotrebe i iskustva;
- 5) kvalitet lijeka sa farmaceutskog aspekta nije prikazan na odgovarajući način.

O svakoj odluci o odbijanju zahtjeva za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka, kao i o razlozima odbijanja, Institut obavještava podnosioca zahtjeva, Evropsku komisiju, kao i druga nadležna tijela koja to zahtijevaju.

Član 17

Rješenje o registraciji tradicionalnog biljnog lijeka izdaje se na period važenja od pet godina od dana izdavanja.

Član 18

Nosilac registracije tradicionalnog biljnog lijeka dužan je da obavijesti Institut o danu stavljanja lijeka u promet u Crnoj Gori za svaki farmaceutski oblik, vrstu i veličinu pakovanja lijeka, u roku od 15 dana od dana stavljanja lijeka u promet.

Nosilac registracije tradicionalnog biljnog lijeka dužan je da obavijesti Institut najmanje 60 dana prije prestanka stavljanja lijeka u promet privremeno ili trajno, osim u slučaju vanrednih okolnosti.

Obavještenje o stavljanju lijeka u promet iz stava 1 ovog člana podnosi se na obrascu koji Institut objavljuje na svojoj internet stranici.

Član 19

Nosilac registracije tradicionalnog biljnog lijeka podnosi Institutu zahtjev za izmjene i dopune podataka, kao i izmjene i dopune dokumentacije podnijete uz zahtjev za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka, kao i posljedične promjene uputstva za lijek, ukoliko je primjenljivo.

Uz zahtjev za izmjene i dopune iz stava 1 ovog člana, nosilac registracije tradicionalnog biljnog lijeka, pored podataka koji se odnose na izmjenu, odnosno dopunu, podnosi i podatke o broju i datumu prve registracije i posljednje obnove registracije (ukoliko je primjenljivo).

Kada biljna supstanca, preparat ili njihova kombinacija budu uvrštene na Listu, odnosno nakon usvajanja monografije Evropske unije, nosilac registracije tradicionalnog biljnog lijeka podnosi Institutu zahtjev za izmjene, odnosno dopune registracije, kao i dokumentacije podnijete uz zahtjev, ako je potrebno.

Član 20

Nosilac registracije tradicionalnog biljnog lijeka podnosi Institutu zahtjev za obnovu registracije, najkasnije devet mjeseci prije isteka perioda važenja rješenja o registraciji tradicionalnog biljnog lijeka.

Registracija tradicionalnog biljnog lijeka se može obnoviti na novih pet godina ili na neograničen period, na osnovu ponovne procjene odnosa između rizika i koristi lijeka.

U slučaju nepodnošenja zahtjeva za obnovu registracije u roku iz stava 1 ovog člana, smatra se da rješenje o registraciji tradicionalnog biljnog lijeka nije obnovljeno, pa nosilac registracije tradicionalnog biljnog lijeka podnosi novi zahtjev za registraciju, a lijek ne može da se stavlja u promet do dana izdavanja novog rješenja.

Uz zahtjev za obnovu nosilac registracije tradicionalnog biljnog lijeka, pored podataka iz člana 13 ovog pravilnika, podnosi i podatke o broju i datumu prve registracije (ukoliko je primjenljivo), sa dokumentacijom koja se odnosi na obnovu registracije.

Podnosilac zahtjeva za obnovu registracije tradicionalnog biljnog lijeka, na zahtjev Instituta, dostavlja uzorke lijekova potrebne za laboratorijsku kontrolu kvaliteta lijeka.

Lijek kome je isteklo rješenje o registraciji, koje nije obnovljeno, može da bude u prometu i poslije isteka tog roka, do isteka roka upotrebe lijeka, a najduže 180 dana od dana isteka roka na koji je izdato rješenje o registraciji.

Član 21

Dokumentacija iz člana 20 stav 4 ovog pravilnika sadrži:

- 1) ažurirane administrativne podatke iz člana 14 ovog pravilnika;
- 2) hronološku listu odobrenih i prijavljenih izmjena i dopuna u periodu važenja registracije;
- 3) pregled podataka o bezbjednosti primjene tradicionalnog biljnog lijeka u posljednjih pet godina.

Član 22

Rješenje o registraciji tradicionalnog biljnog lijeka može da bude suspendovano ili ukinuto na zahtjev nosioca registracije ili ako Institut utvrdi:

- 1) da odnos između koristi i rizika primjene lijeka nije povoljan u propisanim uslovima upotrebe;
- 2) da lijek može da bude štetan u normalnim uslovima upotrebe;
- 3) da kvalitativni, odnosno kvantitativni sastav lijeka ne odgovara deklarisanom sastavu;
- 4) da bilo koji podatak ili informacija dostavljena uz zahtjev za registraciju tradicionalnog biljnog lijeka nije tačna,
- 5) da lijek u prometu ne odgovara uslovima iz rješenja o registraciji tradicionalnog biljnog lijeka, odnosno da ne ispunjava druge uslove propisane Zakonom;
- 6) da nosilac registracije više ne ispunjava uslove propisane Zakonom;
- 7) da lijek nije bio u prometu tri godine u Crnoj Gori od dana registracije, odnosno da je lijek poslije registracije bio određen period u prometu u Crnoj Gori, a nakon tog perioda tri uzastopne godine nije bio u prometu u Crnoj Gori;
- 8) u drugim opravdanim slučajevima koje utvrdi Institut.

U slučaju iz stava 1 ovog člana, Institut može naloži povlačenje tradicionalnog biljnog lijeka sa tržišta.

Član 23

Obilježavanje homeopatskog i tradicionalnog biljnog lijeka vrši se u skladu sa Zakonom.

IV PRELAZNE I ZAVRŠNE ODREDBE

Član 24

Danom stupanja na snagu ovog pravilnika prestaju da važe Pravilnik o bližim uslovima i načinu upisa lijeka u registar tradicionalnih biljnih lijekova („Službeni list CG”, broj 4/15) i Pravilnik o bližim uslovima i načinu upisa lijeka u registar homeopatskih lijekova („Službeni list CG”, broj 6/15).

Odredbe člana 4 stav 4, člana 13 stav 4 i člana 16 stav 2 u dijelu koji se odnosi na Evropsku komisiju ovog pravilnika primjenjivaće se od dana pristupanja Crne Gore Evropskoj uniji.

Ovaj pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objavljivanja u „Službenom listu Crne Gore”.

U Podgorici, 19.02.2026. godine

Broj: 3020/26/86/3-1364

Predsjednik Upravnog odbora,
dr **Jovan Milić**, spec. oftalmologije, s.r.

* U ovaj pravilnik prenijete su odredbe 2001/83/EC Evropskog parlamenta i Savjeta od 6. novembra 2001. godine o zakoniku Unije o lijekovima za humanu primjenu, kao i Aneks I ove direktive

429.

Na osnovu člana 105 stav 12 Zakona o lijekovima („Službeni list CG”, broj 14/26), Upravni odbor Instituta za lijekove i medicinska sredstva, uz saglasnost Ministarstva zdravlja, donosi

P R A V I L N I K

O USLOVIMA ZA PROIZVODNJU AKTIVNIH SUPSTANCI ZA LJEKOVE ZA HUMANU UPOTREBU

I OSNOVNE ODREDBE

Član 1

Ovim pravilnikom propisuju se bliži uslovi za proizvodnju, sadržaj zahtjeva za registraciju, kao i izmjene i/ili dopune registracije proizvođača u Registru proizvođača, uvoznika, odnosno distributera aktivnih supstanci (u daljem tekstu: Registar), kao i načela i smjernice dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance koje se koriste u proizvodnji lijekova za humanu upotrebu.

Ovaj pravilnik primjenjuje se i na proizvodnju aktivnih supstanci namijenjenih isključivo za izvoz.

Član 2

Izrazi koji se u ovom pravilniku koriste za fizička lica u muškom rodu podrazumijevaju iste izraze u ženskom rodu.

Član 3

Pojedini pojmovi u smislu ovoga pravilnika imaju sljedeće značenje:

- 1) **proizvodnja aktivne supstance** su cjelokupne ili pojedine aktivnosti prijema materijala, proizvodnje, pakovanja, prepakivanja, obilježavanja, ponovnog obilježavanja, kontrole kvaliteta ili puštanja aktivne supstance i povezane kontrole;
- 2) **polazni materijal aktivne supstance** je svaka supstanca od koje se aktivna supstanca proizvodi ili ekstrahuje;
- 3) **međuproizvod aktivne supstance** je supstanca koja se dobija tokom proizvodnje neke aktivne supstance i koja je namijenjena za daljnju preradu;
- 4) **sirovina** je svaka supstanca, reagens ili rastvarač namijenjen za upotrebu u proizvodnji aktivne supstance i od koje se aktivna supstanca direktno ne proizvodi ili ekstrahuje.

II USLOVI ZA PROIZVODNJU

Upravljanje sistemom kvaliteta

Član 4

Proizvođač aktivne supstance je dužan da uspostavi, implementira i održava efektivan farmaceutski sistem kvaliteta, uključujući i aktivno učešće menadžmenta i osoblja zaposlenog u različitim organizacionim jedinicama.

Sistem kvaliteta za aktivne supstance obezbjeđuje da aktivne supstance zadovoljavaju specifikacije za njihovu kvalitet i čistoću u skladu sa članom 13 stav 1 ovog pravilnika.

Sistem kvaliteta za aktivne supstance uključuje upravljanje rizikom kvaliteta.

Proizvođač aktivne supstance imenuje jedinicu za kvalitet u čijoj je nadležnosti obezbjeđivanje i kontrola kvaliteta, a koja je nezavisna od jedinice za proizvodnju.

Proizvođač aktivne supstance sprovodi redovne interne provjere i preduzima mjere u odnosu na rezultate provjera.

Osoblje

Član 5

Proizvođač aktivne supstance je dužan da obezbijedi dovoljan broj zaposlenih sa potrebnim kvalifikacijama stečenim obrazovanjem, obukom ili iskustvom za obavljanje i nadzor proizvodnje aktivnih supstanci.

Osoblje primjenjuje dobre sanitetske i higijenske mjere u proizvodnom području. Osoblje ne smije da pristupi proizvodnom području ako:

- 1) boluje od zarazne bolesti ili ima otvorene povrede ili druga dermatološka stanja na izloženoj površini tijela koja bi mogla da negativno utiču na kvalitetu i čistoću aktivne supstance;
- 2) nosi odjeću koja je vidljivo prljava ili ne štiti aktivnu supstancu od potencijalne kontaminacije koja dolazi od osoblja ili ne štiti osoblje od izlaganja aktivnim supstancama koje mogu biti štetne za ljudsko zdravlje;
- 3) u momentu ulaska u proizvodno područje, obavljaju aktivnosti kojima bi mogao da se kontaminira ili na drugi način ugrozi kvalitet aktivne supstance.

Objekti i prostorije

Član 6

Objekti i prostorije koji se koriste u proizvodnji aktivnih supstanci treba da budu smješteni, projektovani i izgrađeni tako da odgovaraju aktivnostima kojima su namijenjeni i olakšavaju čišćenje i održavanje u odnosu na tip i fazu proizvodnje za koje se koriste.

Objekti i protok materijala i osoblja kroz prostorije iz stava 1 ovog člana projektuju se na način kojim se obezbjeđuje da se različite supstance i materijali čuvaju odvojeno i ne kontaminiraju jedni druge.

Objekti iz stava 1 ovog člana se održavaju se i popravljaju na odgovarajući način u čistom stanju.

Visoko senzitivne aktivne supstance proizvode se u posebni proizvodnim područjima.

Pri obavljanju proizvodnih aktivnosti, proizvođač procjenjuje potrebu za posebnim proizvodnim područjima za ostale aktivne supstance potencijalno štetne za zdravlje ljudi zbog njihove snage ili zbog njihove infektivne ili toksične prirode. Procjenom se procjenjuje rizik po zdravlje ljudi od te aktivne supstance uzimajući u obzir snagu, toksičnost, infektivnost i uspostavljene postupke za smanjenje rizika. Procjena se dokumentuje u pisanoj formi. Kada procjena pokaže da postoji rizik štete po ljudsko zdravlje, aktivna supstanca mora da se proizvodi u posebnim proizvodnim područjima.

Oprema

Član 7

Oprema koja se koristi za proizvodnju aktivnih supstanci odgovarajuće se projektuje, razmjerava i smješta za njenu namjenu, čišćenje, održavanje i, po potrebi, sanitaciju.

Oprema se konstruiše i njome se rukuje tako da površine koje dolaze u dodir sa sirovinama, polaznim materijalima aktivne supstance, međuproizvodima aktivne supstance ili aktivnim supstancama ne mijenja kvalitet sirovina, polaznih materijala aktivne supstance, međuproizvoda aktivne supstance ili aktivnih supstanci u mjeri da oni prestaju da budu usaglašeni sa specifikacijama iz člana 13 stav 1 ovog pravilnika.

Proizvođač uspostavlja pisane procedure za čišćenje opreme i naknadnu provjeru da li oprema odgovara za korišćenje u proizvodnji aktivne supstance.

Oprema za kontrolu, vaganje, mjerenje, nadzor i ispitivanje koja je ključna za obezbjeđivanje kvaliteta aktivne supstance kalibriše se u skladu sa pisanom procedurom i utvrđenim rasporedom.

Dokumentacija i zapisi

Član 8

Proizvođač aktivne supstance uspostavlja i vodi sistem dokumentacije i pisane procedure kojima je obuhvaćen proces proizvodnje.

Svi dokumenti povezani sa procesom proizvodnje aktivne supstance pripremaju se, pregledaju, odobravaju i distribuiraju u skladu sa pisanim postupcima.

Proizvođač aktivne supstance vodi evidenciju o najmanje sljedećim elementima povezanim sa procesom proizvodnje:

- 1) čišćenje i upotreba opreme;
- 2) porijeklo sirovina, polaznih materijala aktivne supstance i međuproizvoda aktivne supstance;
- 3) kontrole u pogledu sirovina, polaznih materijala aktivne supstance i međuproizvoda aktivne supstance;
- 4) upotrebe sirovina, polaznih materijala aktivne supstance i međuproizvoda aktivne supstance;
- 5) obilježavanja aktivne supstance i materijala za pakovanje;
- 6) glavnih uputstava za proizvodnju;
- 7) proizvodnja i kontrola serija;
- 8) laboratorijske kontrole.

Izdavanje, revizija, zamjena i povlačenje dokumenata u vezi sa procesom proizvodnje se kontroliše, a zapisi o njihovoj reviziji, zamjeni i povlačenju se čuvaju.

Sve aktivnosti povezane sa kvalitetom izvršene tokom procesa proizvodnje evidentiraju se u vrijeme njihovog izvršenja. Svako odstupanje od pisanih procedura iz st. 1-4 ovog člana se dokumentuje i objašnjava. Odstupanja koja utiču na kvalitet aktivne supstance ili sprečavaju njenu usaglašenost sa specifikacijama iz člana 13 stav 1 ovog pravilnika istražuju se, a istraga i njeni zaključci se dokumentuju.

Nakon sprovođenja procesa proizvodnje i kontrole kvaliteta, proizvođač čuva svu evidenciju o proizvodnji i kontroli kvaliteta najmanje godinu dana nakon datuma isteka roka trajanja serije. Za aktivnu supstancu sa datumima ponovnog ispitivanja, proizvođač čuva evidenciju najmanje tri godine nakon što je kompletna serija stavljena na tržište.

Upravljanje materijalima

Član 9

Proizvođač aktivne supstance mora da ima uspostavljene pisane procedure za obezbjeđivanje kvaliteta ulaznog materijala koje obuhvataju sljedeće elemente:

- 1) prijem;
- 2) identifikaciju;
- 3) karantin;
- 4) skladištenje;
- 5) rukovanje;
- 6) uzorkovanje;
- 7) ispitivanje;
- 8) odobravanje;
- 9) odbijanje.

Proizvođač aktivne supstance mora da ima uspostavljen sistem za procjenu dobavljača ključnih materijala.

Proizvodnja i kontrola tokom procesa

Član 10

Proces proizvodnje aktivne supstance mora da bude kontrolisan kako bi se proces proizvodnje nadzirao i prilagođavao ili da bi se provjerila usaglašenost aktivne supstance sa specifikacijama kvaliteta i čistoće iz člana 13 stav 1 ovog pravilnika. Procesi proizvodnje koji su ključni za obezbjeđivanje usaglašenosti aktivne supstance sa specifikacijama kvaliteta iz člana 13 stav 1 ovog

pravilnika izvršavaju se pod vizuelnim nadzorom kvalifikovanog osoblja ili podliježu ekvivalentnoj kontroli.

Vaganje i mjerenje sirovina i polaznih materijala aktivne supstance mora da bude precizno i sprovodi se na način koji ne utiče na njihovu prikladnost za upotrebu.

Procesi proizvodnje aktivne supstance uključujući svaki postupak nakon prečišćavanja međuproizvoda aktivne supstance ili aktivne supstance, sprovode se na način kojim se sprečava kontaminacija sirovina, polaznih materijala aktivne supstance, međuproizvoda aktivne supstance i aktivnih supstanci drugim materijalima.

Pakovanje i obilježavanje

Član 11

Kontejneri treba da pružaju odgovarajuću zaštitu od propadanja ili kontaminacije aktivne supstance od momenta kada je aktivna supstanca pakovana do momenta njene upotrebe u proizvodnji lijeka.

Skladištenje, štampanje i upotreba oznaka na pakovanju aktivne supstance se kontrolišu. Oznake sadrže informacije potrebne za obezbjeđivanje kvaliteta aktivne supstance.

Stavljanje na tržište

Član 12

Aktivna supstanca se stavlja na tržište nakon što je jedinica za kvalitet iz člana 4 stav 4 ovog pravilnika pusti u prodaju.

Kada proizvođač aktivnu supstancu prepakuje u kontejner koji se razlikuje od izvornog kontejnera u odnosu na obim ili materijal od kojeg je izrađen ili propusnost svjetlosti, proizvođač sprovodi studije stabilnosti za tu aktivnu supstancu i određuje datum isteka roka upotrebe ili ponovnog ispitivanja na osnovu tih studija.

Laboratorijska kontrola kvaliteta i validacija

Član 13

Proizvođač aktivne supstance utvrđuje specifikacije za kvalitet i čistoću aktivne supstance koje proizvodi i za sirovine, polazne materijale aktivne supstance i međuproizvode aktivne supstance upotrijebljene u tom procesu.

Sprovode se laboratorijska ispitivanja radi provjere usaglašenosti sa specifikacijama iz stava 1 ovog člana.

Proizvođač aktivne supstance izdaje sertifikat analize za svaku seriju aktivne supstance na zahtjev:

- 1) Instituta;
- 2) proizvođača aktivnih supstanci koji se direktno ili posredno snabdijevaju aktivnom supstancom u svrhu dalje prerade, pakovanja, prepakivanja, obilježavanja ili ponovnog obilježavanja aktivne supstance;
- 3) distributera i posrednika aktivne supstance;
- 4) proizvođača lijekova koji se direktno ili posredno snabdijevaju aktivnom supstancom.

Proizvođač aktivne supstance nadzire stabilnost aktivne supstance pomoću studija stabilnosti. Datumi isteka roka upotrebe ili ponovnog ispitivanja aktivne supstance utvrđuju se na osnovu procjene podataka dobijenih iz studija stabilnosti. Uzorci aktivne supstance identifikovani na odgovarajući način čuvaju se u skladu sa planom uzorkovanja koji je utvrđen na osnovu roka upotrebe aktivne supstance.

Proizvođač aktivne supstance uspostavlja i sprovodi postupke validacije za one procese i procedure koji su ključni za obezbjeđivanje usaglašenosti aktivne supstance sa specifikacijama kvaliteta i čistoće iz stava 1 ovog člana.

Kontrola izmjena

Član 14

Prije uvođenja određene izmjene procesa proizvodnje koje bi mogle da utiču na proizvodnju i kontrolu kvaliteta aktivne supstance proizvođač procjenjuje mogući uticaj tih promjena.

Promjene procesa proizvodnje koje negativno utiču na kvalitet aktivne supstance se ne uvode u proces proizvodnje.

Proizvođač aktivne supstance bez odlaganja obavještava proizvođače lijekova koje snabdijeva aktivnom supstancom o svim promjenama procesa proizvodnje koje mogu da utiču na kvalitet aktivne supstance.

Reklamacije, povrati i povlačenje

Član 15

Serije aktivnih supstanci i međuproizvoda aktivne supstance koje nisu u skladu sa specifikacijama iz člana 13 stav 1 ovog pravilnika odbijaju se, obilježavaju kao takve i stavljaju u karantin.

Proizvođač aktivne supstance koji ponovo prerađuje ili obrađuje odbijene serije aktivne supstance koje nisu u skladu sa specifikacijama ili vraća sirovine i rastvarače za ponovnu upotrebu u procesu proizvodnje, slijedi postupke iz člana 8 st. 1-4 ovog pravilnika i obavlja odgovarajuće kontrole kako bi obezbijedio:

- 1) usaglašenost ponovo prerađene ili obrađene aktivne supstance sa specifikacijama kvaliteta iz člana 13 stav 1 ovog pravilnika;
- 2) da ponovno preuzete sirovine i rastvarači odgovaraju svojoj namjeni u procesu proizvodnje.

Vraćene aktivne supstance identifikuju se kao takve i stavljaju u karantin.

Proizvođač bilježi i istražuje sve reklamacije povezane sa kvalitetom aktivne supstance.

Proizvođač utvrđuje procedure za povlačenje aktivnih supstanci sa tržišta.

U slučaju povučene aktivne supstance koja je ozbiljna prijetnja za javno zdravlje, proizvođač obavještava Institut, ministarstvo nadležno za poslove zdravlja i druge nadležne organe i, bez odlaganja.

Povjerene aktivnosti

Član 16

U slučaju da proces proizvodnje ili sa njim povezanu aktivnost u ime proizvođača aktivne supstance vrši drugo lice (u daljem tekstu: ugovorni proizvođač) treba zaključiti ugovor u pisanoj formi.

U ugovoru iz stava 1 ovog člana jasno se određuju odgovornosti ugovornog proizvođača u vezi sa GMP smjernicama.

Proizvođač aktivne supstance vrši kontrolu da li su aktivnosti koje izvršava ugovorni proizvođač usaglašene sa GMP smjernicama.

Proces proizvodnje ili sa njim povezana aktivnost koja je povjerena ugovornom proizvođaču ne smije da se podugovori trećem licu bez pisanog odobrenja proizvođača aktivne supstance.

III SADRŽAJ ZAHTJEVA ZA REGISTRACIJU PROIZVOĐAČA

Član 17

Zahtjev za upis u Registar, proizvođač aktivne supstance podnosi Institutu u skladu sa Zakonom i ovim Pravilnikom.

Zahtjev iz stava 1 ovog člana se podnosi na obrascu koji se objavljuje na internet stranici Instituta.

Uz zahtjev iz stava 1 ovog člana, podnosilac zahtjeva dostavlja dokumentaciju u skladu članom 105 stav 3 Zakona.

Proizvođač aktivne supstance, uz zahtjev za izmjenu ili dopunu upisa u Registar dostavlja opis izmjene ili dopune sa obrazloženjem i odgovarajućom dokumentacijom, a uz zahtjev za brisanje iz Registra, obrazložene razloge za prestanak obavljanja djelatnosti.

Uz zahtjev iz st. 1 i 4 ovog člana podnosi se dokaz da su plaćene propisane naknade.

IV PROVJERA USAGLAŠENOSTI SA GMP SMJERNICAMA

Član 18

Nakon upisa u Registar, odnosno prije isteka roka na koji je izdat GMP sertifikat, proizvođač aktivne supstance podnosi zahtjev za izdavanje GMP sertifikata u skladu sa Zakonom.

GMP sertifikat se izdaje za različite aktivnosti proizvodnje aktivne supstance.

Zahtjev iz stava 1 ovog člana se podnosi na obrascu koji se objavljuje na internet stranici Instituta.

Uz zahtjev iz stava 1 ovo člana, proizvođač dostavlja dokumentaciju kojom dokazuje usaglašenost sa GMP smjernicama u skladu sa zahtjevom Instituta.

Uz zahtjev iz stava 1 ovog člana podnosi se dokaz da su plaćene propisane naknade.

Član 19

U roku od sedam dana od posljednjeg dana sprovođenja GMP inspekcije, inspektor Instituta izdaje Zapisnik, te ga dostavlja subjektu nadzora.

U slučaju utvrđenih neusaglašenosti prilikom sprovođenja nadzora iz stava 1 ovog člana podnosilac zahtjeva dužan je inspektoru Instituta dostaviti pisano izjašnjenje o utvrđenim neusaglašenostima najkasnije u roku od 30 dana od preuzimanja Zapisnika i predložiti korektivne i preventivne mjere, kao i rokove za otklanjanje utvrđenih neusaglašenosti.

U slučaju nepotpunih ili neprihvatljivih odgovora inspektor zahtjevom za dodatnu dokumentaciju od subjekta nadzora traži korekciju ili dopunu pisanog izjašnjenja o utvrđenim neusaglašenostima i određuje mu rok za dostavu odgovora.

U rok za izdavanje GMP sertifikata ne računa se rok iz stava 3 ovog člana.

Inspektor Instituta izdaje Izvještaj o primjeni smjernica Dobre proizvođačke prakse (Izvještaj GMP inspekcije) na osnovu nalaza inspekcije i Zapisnika o GMP provjeri, a u slučaju utvrđenih neusaglašenosti i na osnovu pisanog izjašnjenja podnosioca zahtjeva.

Član 20

GMP sertifikatom se dokazuje usaglašenost sa GMP smjernicama za mjesto proizvodnje aktivne supstance u trenutku sprovođenja inspekcije za period od najviše tri godine od dana sprovođenja inspekcije.

Izuzetno od stava 1 ovog člana, Institut može odlučiti da se rok važenja GMP sertifikata produži ili skрати na osnovu procjene upravljanja rizicima.

Član 21

Ako se u sprovođenju inspeksijskog nadzora utvrdi da proizvođač ne obavlja djelatnost u skladu sa zahtjevima dobre proizvođačke prakse Institut može da suspenduje, odnosno ukine GMP sertifikat ili izda Izjavu o neusaglašenosti sa GMP smjernicama.

V ZAVRŠNA ODREDBA

Član 22

Ovaj pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objavljivanja u „Službenom listu Crne Gore”.

Broj: 3020/26/86/5-1364

U Podgorici, 19.02.2026. godine

Predsjednik Upravnog odbora,
dr **Jovan Milić**, spec. oftalmologije, s.r.

* U ovaj pravilnik prenijete su odredbe Delegirane Regulative Komisije (EU) broj 1252/2014 od 28. Maja 2014. godine kojima se dopunjava Direktiva 2001/83/EC Evropskog Parlamenta i Savjeta o principima i smjernicama dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance za lijekove za humanu upotrebu

430.

Na osnovu člana 98 stav 5 i člana 103 Zakona o lijekovima („Službeni list CG”, broj 14/26), Upravni odbor Instituta za lijekove i medicinska sredstva, uz saglasnost Ministarstva zdravlja, donosi

P R A V I L N I K **O USLOVIMA ZA PROIZVODNJU LJEKOVA ZA HUMANU UPOTREBU**

I OSNOVNE ODREDBE

Član 1

Ovim pravilnikom propisuju se bliži uslovi, sadržaj zahtjeva i prateća dokumentacija za izdavanje dozvole za proizvodnju lijeka za humanu upotrebu, bliže uslove u pogledu obrazovanja i praktičnog iskustva kvalifikovanog lica, kao i uslove i način sprovođenja provjere za upis u registar kvalifikovanih lica.

Ovaj pravilnik primjenjuje se i na proizvodnju lijekova namijenjenih isključivo za izvoz, kao i ispitivanih lijekova za humanu upotrebu.

Član 2

Izrazi koji se u ovom pravilniku koriste za fizička lica u muškom rodu podrazumijevaju iste izraze u ženskom rodu.

Član 3

Pojedini pojmovi u smislu ovoga pravilnika imaju sljedeće značenje:

- 1) **proizvođač** je pravno ili fizičko lice koje obavlja sve ili pojedine aktivnosti proizvodnje lijeka, a za koje se izdaje dozvola za proizvodnju u skladu sa članom 90 Zakona o lijekovima (u daljem tekstu: Zakon);
- 2) **farmaceutski sistem kvaliteta** je sveobuhvatan skup organizovanih aktivnosti usmjerenih na obezbjeđivanje nivoa kvaliteta lijekova zahtijevanog za njihovu namijenjenu upotrebu;
- 3) **smjernice Dobre proizvođačke prakse** (*Guidelines of Good manufacturing practice*, u daljem tekstu: GMP smjernice) su dio sistema obezbjeđenja kvaliteta kojim se obezbjeđuje dosljedna proizvodnja, uvoz i kontrola lijekova u skladu sa standardima kvaliteta odgovarajućim za njihovu namijenjenu upotrebu;
- 4) **kvalifikovano lice** je lice koje ispunjava uslove iz člana 98 Zakona i člana 9 ovog pravilnika, a koje je dužno da obezbijedi da je svaka serija lijeka proizvedena i da je izvršena kontrola kvaliteta u skladu sa Zakonom;

II USLOVI ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA PROIZVODNJU

Inspekcije

Član 4

Proizvodnja lijeka se obavlja u skladu sa čl. 90 i 97 Zakona i odredbama ovog pravilnika i GMP smjernicama, a za lijek za naprednu terapiju i u skladu sa posebnim GMP smjernicama za lijekove za naprednu terapiju.

Provjeru usaglašenosti proizvodnje lijekova sa propisima iz stava 1 ovog člana, vrši farmaceutski inspektor Instituta za lijekove i medicinska sredstva (u daljem tekstu: Institut) u skladu sa Kompilacijom procedura Unije o inspekcijama i razmjeni informacija Evropske unije (*Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information*).

Institut u svom inspektoratu mora da uspostavi i primjenjuje pravilno osmišljen sistem kvaliteta, koji se po potrebi ažurira.

Menadžment i osoblje inspektorata dužni su da poštuju sistem kvaliteta iz stava 3 ovog člana.

Sve odredbe ovog pravilnika primjenjuju se i na lica koja obavljaju djelatnost uvoza lijekova i/ili ispitivanih lijekova iz zemalja koje nisu članice Evropske unije (u daljem tekstu treće države).

Usaglašenost sa dozvolom proizvodnju

Član 5

Proizvođač je dužan da obezbijedi da se svi proizvodni postupci za lijekove sprovode u skladu sa GMP smjernicama i dozvolom za proizvodnju, uključujući i lijekove koji su namijenjeni samo za izvoz.

Lica koja obavljaju uvoz lijekova iz trećih država dužna su da obezbijede da su lijekovi koji se uvoze iz trećih država proizvedeni u skladu sa standardima koji su najmanje ekvivalentni standardima dobre proizvođačke prakse u EU i da su ih proizveli proizvođači koji posjeduju odgovarajuću dozvolu za obavljanje djelatnosti proizvodnje lijekova.

Usaglašenost sa dozvolom za lijek

Član 6

Proizvođač je dužan da obezbijedi da se svi proizvodni postupci za određeni lijek sprovode u skladu sa dokumentacijom odobrenom u postupku izdavanja dozvole za lijek.

Proizvođač je dužan da redovno revidira svoje metode proizvodnje u odnosu na napredak nauke i tehnologije

Ako je potrebna varijacija u dokumentaciji o lijeku na osnovu koje je izdata dozvola za lijek, nosilac odobrenja je dužan da pokrene odgovarajući postupak u skladu sa zakonom.

Farmaceutski sistem kvaliteta

Član 7

Proizvođač je dužan da uspostavi, implementira i održava efektivan farmaceutski sistem kvaliteta, uključujući i aktivno učešće menadžmenta i osoblja zaposlenog u različitim organizacionim jedinicama.

Osoblje

Član 8

Na svakom mjestu proizvodnje ili uvoza lijeka proizvođač je dužan da obezbijedi dovoljan broj stručnog i odgovarajuće kvalifikovanog osoblja kako bi se ostvarili ciljevi farmaceutskog sistema kvaliteta.

Dužnosti rukovodećeg i nadzornog osoblja, uključujući i lica iz člana 96 Zakona, koja su odgovorna za implementaciju i sprovođenje GMP smjernica definišu se u opisu poslova. Hijerarhijski odnosi se definišu u organizacionoj šemi. Organizaciona šema i opisi poslova odobravaju se u skladu sa internim procedurama proizvođača.

Osoblje iz stava 2 ovog člana mora da ima dovoljna ovlašćenja kako bi pravilno obavljalo svoje dužnosti.

Sve osoblje prolazi početnu i kontinuiranu obuku čija se efektivnost provjerava, a koja obuhvata teoriju i primjenu koncepta obezbjeđenja kvaliteta i dobre proizvođačke prakse.

Uspostavljaju se i prate programi higijene prilagođeni aktivnostima koje se sprovode. Ti programi prije svega obuhvataju procedure povezane sa zdravljem, higijenom i odjećom osoblja.

Uslovi u pogledu obrazovanja i praktičnog iskustva kvalifikovanog lica

Član 9

Kvalifikovano lice mora da ima diplomu, uvjerenje ili drugi dokaz o formalnom obrazovanju stečen nakon završetka programa univerzitetskih akademskih studija ili programa koji je u Crnoj Gori ili državi članici EU prepoznat kao ekvivalentan, a koji obuhvata najmanje četiri godine teorijskih i

praktičnih studija u jednoj od sljedećih naučnih disciplina: farmacija, medicina, veterina, hemija, farmaceutska hemija i tehnologija, biologija.

Izuzetno od stava 1 ovog člana, univerzitetski program može da traje najmanje tri i po godine kada se nakon studija sprovodi teorijska ili praktična obuka u proizvodnji lijeka u minimalnom trajanju od godinu dana, koja uključuje i obuku u trajanju od najmanje šest mjeseci u apoteci sa završnim ispitom na univerzitetskom nivou.

Kada postoje dva univerzitetska akademska programa ili dva programa koji su u Crnoj Gori ili državi članici EU prepoznati kao ekvivalentni i kada jedan od njih traje više od četiri godine, a drugi više od tri godine, trogodišnji program posle koga se dobija diploma, uvjerenje ili drugi dokaza o formalnom obrazovanju (koji se dodjeljuje po završetku univerzitetskog akademskog ili drugog ekvivalentnog programa) smatra se odgovarajućim u pogledu trajanja iz stava 2 ovog člana, te se priznaje kao ekvivalentan.

Program mora da uključuje teorijske i praktične studije koje se obuhvataju najmanje sljedeće osnovne predmete: eksperimentalna fizika, opšta i neorganska hemija, organska hemija, analitička hemija, farmaceutska hemija sa analitikom lijekova, opšta i primijenjena biohemija - medicinska, fiziologija, mikrobiologija, farmakologija, farmaceutska tehnologija, toksikologija, farmakognozija - studija sastava i dejstava aktivnih principa biljnog i životinjskog porijekla).

Obim i sadržaj studija predmeta iz stava 4 ovog člana treba da bude takav da kvalifikovano lice može da izvršava obaveze propisane Zakonom.

Ako diploma, uvjerenje ili drugi dokaz o formalnom obrazovanju iz stava 1 ovog člana, ne ispunjavaju kriterijume ovog člana prilažu se dokazi o odgovarajućem stečenom znanju predmeta iz stava 4 ovog člana.

Kvalifikovano lice mora da ima praktično iskustvo u trajanju od najmanje dvije godine kod jednog ili više proizvođača iz djelatnosti kvalitativne kontrole kvaliteta lijekova, kvantitativne kontrole kvaliteta aktivnih supstanci i testiranja i provjera potrebnih za obezbjeđivanje kvaliteta lijekova.

Trajanje praktičnog iskustva kvalifikovanog lica može da se smanji za jednu godinu kada univerzitetski akademski program traje najmanje pet godina, i za godinu i po dana kada program traje najmanje šest godina.

Izuzetno od stava 7 ovog člana, kvalifikovano lice kod proizvođača kome je izdata dozvolu za proizvodnju samo za aktivnost opremanja lijeka, odnosno dodatnog obilježavanja lijeka u skladu sa Zakonom, mora da ima praktično iskustvo u trajanju od najmanje dvije godine kod jednog ili više proizvođača iz djelatnosti proizvodnje i/ili kontrole kvaliteta i/ili obezbjeđenja sistema kvaliteta.

Prostorije i oprema

Član 10

Prostorije i oprema za proizvodnju lijeka moraju da budu smješteni, projektovani, izvedeni, uređeni i održavani tako da odgovaraju procesima proizvodnje.

Prostorije i oprema iz stava 1 ovog člana moraju da budu smješteni i projektovani i njima se mora upravljati na način da se rizik od grešaka svede na najmanju moguću mjeru i omogućiti efikasno čišćenje i održavanje sa ciljem izbjegavanja kontaminacije, unakrsne kontaminacije i svakog drugog neželjenog efekta na kvalitet lijeka.

Prostorije i oprema iz stava 1 ovog člana koji se koriste u procesima proizvodnje ili uvoza koji su kritični za kvalitet lijeka, moraju da budu na odgovarajući način kvalifikovani i validirani.

Dokumentacija

Član 11

Proizvođač mora da uspostavi i održava sistem vođenja dokumentacije koji je zasnovan na specifikaciji, proizvodnoj formuli, uputstvima za proizvodnju i pakovanje, procedurama i zapisima koji pokrivaju različite procese proizvodnje lijeka. Dokumentacioni sistem mora da obezbijedi

kvalitet i integritet podataka. Dokumenta moraju da budu jasna, bez grešaka i ažurirana. Unaprijed utvrđene procedure za opšte procese proizvodnje i uslovi, zajedno sa posebnim dokumentima za proizvodnju svake serije lijeka, moraju da budu na raspolaganju. Taj set dokumenta treba da omogući praćenje procesa proizvodnje svake serije lijeka.

Proizvođač je dužan da čuva dokumentaciju o seriji lijeka najmanje godinu dana nakon isteka roka upotrebe serije na koju se odnosi ili najmanje 5 godina nakon ovjeravanja u registru ili ekvivalentnom dokumentu određenom u tu svrhu, da je svaka serija lijeka proizvedena i kontrolisana u skladu sa Zakonom, zavisno od toga koji je period duži.

Ako se umjesto dokumentacije u pisanom obliku koriste elektronski, fotografski ili neki drugi sistemi za obradu podataka, proizvođač mora prvo da validira taj sistem dokazujući da će podaci biti odgovarajuće sačuvani tokom predviđenog roka. Podaci koji se čuvaju u tim sistemima moraju da budu dostupni odmah u čitljivom obliku i dostavljeni Institutu na zahtjev. Podaci koji se čuvaju u elektronskoj formi moraju da budu zaštićeni od neovlašćenog pristupa, gubitka ili oštećenja, izradom duplikata ili sigurnosne kopije (*back-up*) i prenosom u drugi sistem čuvanja podataka, a tragovi revizije se održavaju.

Proizvodnja

Član 12

Proizvođač je dužan da različite procese proizvodnje lijeka sprovodi u skladu sa unaprijed postavljenim pisanim uputstvima i procedurama, kao i u skladu sa GMP smjernicama. Za sprovođenje kontrole tokom procesa proizvodnje moraju se obezbijediti adekvatni i dovoljni resursi. Sva odstupanja u procesu i kod lijeka moraju da se dokumentuju i temeljno istraže.

Proizvođač je dužan da preduzme sve potrebne tehničke i organizacione mjere da bi se izbjegla unakrsna kontaminacija ili miješanje.

Svaki novi proces proizvodnje ili značajna izmjena postojećeg procesa proizvodnje lijeka se validira. Kritične faze procesa proizvodnje revalidiraju se u redovnim vremenskim intervalima.

Kontrola kvaliteta

Član 13

Proizvođač je dužan da uspostavi i održava sistem kontrole kvaliteta lijeka pod nadzorom lica koje ima potrebne kvalifikacije i nezavisno je od proizvodnje.

Lice iz stava 1 ovog člana mora da raspolaže sa jednom ili više laboratorija za kontrolu kvaliteta lijeka sa odgovarajućim osobljem i opremom za sprovođenje potrebnih ispitivanja polaznih i materijala za pakovanje, međuproduka i gotovih proizvoda.

Za kontrolu kvaliteta lijeka, uključujući i lijekove uvezene iz trećih država, proizvođač može da zaključi ugovor sa ovlašćenom laboratorijom u skladu sa Zakonom.

Tokom završne kontrole kvaliteta gotovog lijeka, prije nego je pušten u prodaju ili distribuciju, pored analitičkih rezultata, sistem kontrole kvaliteta mora da uzme u obzir i esencijalne informacije kao što su proizvodni uslovi, rezultati procesne kontrole, pregled proizvodne dokumentacije i usaglašavanje lijeka sa svojom specifikacijom, uključujući i završno pakovanje lijeka.

Proizvođač je dužan da čuva uzorke svake serije gotovog lijeka najmanje godinu dana nakon isteka roka upotrebe.

Proizvođač je dužan da čuva uzorke polaznih materijala (osim rastvarača, gasova i vode) koji su korišćeni u procesu proizvodnje, najmanje dvije godine od puštanja serije lijeka.

Rok iz stava 6 ovog člana može biti kraći ako je period stabilnosti materijala kraći, kako je navedeno u relevantnoj specifikaciji.

Svi uzorci moraju biti na raspolaganju Institutu.

Za uzorkovanje i čuvanje polaznih materijala i određenih proizvoda koji se proizvode pojedinačno ili u malim količinama ili kada njihovo čuvanje može izazvati posebne poteškoće, u dogovoru sa Institutom, mogu da se utvrde drugi uslovi.

Povjerene aktivnosti

Član 14

Proizvođač je dužan da zaključi pisani ugovor za obavljanje bilo kog procesa proizvodnje ili uvoza ili poslova povezanih sa njima koji je povjeren drugom licu.

Ugovor iz stava 1 ovog člana mora jasno da definiše odgovornost ugovornih strana, a naročito pridržavanje GMP smjernica od strane primaoca ugovora i način na koji će kvalifikovano lice u potpunosti ispuniti svoje propisane obaveze.

Primalac ugovora ne smije sklapati ugovor za povjereni posao sa trećim licem bez pisanog odobrenja davaoca ugovora.

Primalac ugovora mora primjenjivati GMP smjernice i omogućiti inspekciji Instituta sprovođenje nadzora nad njegovim radom.

Reklamacije i povlačenje

Član 15

Proizvođač je dužan da implemetira sistem za evidentiranje i pregled reklamacija, zajedno sa efektivnim sistemom za hitno i u bilo koje vrijeme povlačenje lijeka sa tržišta. Proizvođač dokumentuje i istražuje sve reklamacije koje se odnose na defekt kvaliteta lijeka. Proizvođač je dužan da informiše Institut, i ako je primjenjivo, nosioca dozvole za lijek o svakom defektu kvaliteta koji bi za posljedicu mogao da ima povlačenje sa tržišta ili neuobičajeno ograničavanje snabdijevanja, uz, ako je moguće, navođenje države u koju je lijek distribuiran.

Svako povlačenje lijeka sa tržišta sprovodi se u skladu sa Zakonom.

Interne provjere

Član 16

Proizvođač je dužan da sprovodi interne provjere u okviru farmaceutskog sistema kvaliteta u cilju praćenja i nadzora implementacije i poštovanja zahtjeva GMP smjernica i da predloži potrebne korektivne i/ili preventivne mjere. O sprovođenju internih provjera i potom sprovedenih korektivnih mjera potrebno je voditi evidenciju.

III SADRŽAJ ZAHTJEVA I DOKUMENTACIJE ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA PROIZVODNJU

Izdavanje dozvole za proizvodnju

Član 17

Zahtjev za izdavanje dozvole za proizvodnju lijeka podnosi se Institutu u skladu sa Zakonom.

Zahtjev iz stava 1 ovog člana se podnosi na obrascu koji se objavljuje na internet stranici Instituta.

Uz zahtjev iz stava 1 ovo člana, podnosilac zahtjeva dostavlja dokumentaciju kojom dokazuje ispunjenost uslova u pogledu prostora, kadra i opreme, i to:

- 1) dokaz o raspolaganju sa odgovarajućim prostorom (list nepokretnosti ili ugovor o zakupu);
- 2) skicu prostora sa legendom prostorija, ovjerenu od licenciranog arhitekta;
- 3) elaborat o ispunjenosti minimalno-tehničkih i građevinskih uslova u prostoru za obavljanje djelatnosti;
- 4) dokaz o sanitarnoj ispravnosti za obavljanje djelatnosti;
- 5) spisak opreme i tehničke podatke o opremi;

- 6) dokumentaciju o kadru;
- 7) plan o postupku uništenja lijekova i pisanu izjavu podnosioca zahtjeva da preuzima dalje rukovanje sa lijekovima koji su farmaceutske otpad, u skladu sa zakonom;
- 8) drugu dokumentaciju potrebnu za izdavanje dozvole za proizvodnju, na zahtjev Instituta.

Proizvođač lijekova, uz zahtjev za izmjenu ili dopunu dozvole za proizvodnju lijekova, dostavlja opis izmjene ili dopune sa obrazloženjem i potrebnom dokumentacijom, a uz zahtjev za prestanak važenja dozvole, obrazložene razloge za prestanak obavljanja djelatnosti.

Uz zahtjev iz st. 1 i 4 ovog člana podnosi se dokaz da su plaćene propisane naknade.

Član 18

Uvoznik lijeka iz treće zemlje je dužan da za sve lijekove sa za koje podnosi zahtjev za izdavanje dozvole za proizvodnju navede mjesto proizvodnje.

Za sva mjesta proizvodnje lijekova i farmaceutskih oblika iz stava 1 ovog člana, uvoznik je dužan da ima GMP sertifikat izdat od nadležnog tijela države članice Evropske unije, odnosno države sa kojom je Evropska unije zaključila sporazum o međusobnom priznavanju rezultata procjene usaglašenosti sa standardima dobre proizvođačke prakse.

Uvoznik je dužan da redovno održava i obnavlja sertifikati iz stava 2 ovog člana, kao i da ga učini dostupnim na zahtjev Instituta.

Izdavanje GMP sertifikata

Član 19

Nakon izdavanja dozvole za proizvodnju, odnosno prije isteka roka na koji je izdat GMP sertifikat, proizvođač lijeka podnosi zahtjev za izdavanje GMP sertifikata u skladu sa Zakonom.

GMP sertifikat se izdaje za mjesto proizvodnje, za pojedine djelove proizvodnje, procese proizvodnje koji se na tom mjestu sprovode i farmaceutske oblike koji se na tom mjestu proizvode uz navođenje datuma inspekcije.

Zahtjev iz stava 1 ovog člana se podnosi na obrascu koji se objavljuje na internet stranici Instituta.

Uz zahtjev iz stava 1 ovog člana, proizvođač dostavlja dokumentaciju kojom dokazuje usaglašenost sa GMP smjernicama u skladu sa zahtjevom Instituta.

Uz zahtjev iz stava 1 ovog člana podnosi se dokaz da su plaćene propisane nadoknade.

Član 20

U roku od sedam dana od posljednjeg dana sprovođenja GMP inspekcije, inspektor Instituta izdaje Zapisnik, te ga dostavlja subjektu nadzora.

U slučaju utvrđenih neusaglašenosti prilikom sprovođenja nadzora iz stava 1 ovog člana podnosilac zahtjeva dužan je inspektoru Instituta dostaviti pisano izjašnjenje o utvrđenim neusaglašenostima najkasnije u roku od 30 dana od preuzimanja Zapisnika i predložiti korektivne i preventivne mjere, kao i rokove za otklanjanje utvrđenih neusaglašenosti.

U slučaju nepotpunih ili neprihvatljivih odgovora Inspektor zahtjevom za dodatnu dokumentaciju od subjekta nadzora traži korekciju ili dopunu pisanog izjašnjenja o utvrđenim neusaglašenostima i određuje mu rok za dostavu odgovora.

U rok za izdavanje GMP sertifikata ne računa se rok iz stava 3 ovog člana.

Inspektor Instituta izdaje Izvještaj o primjeni smjernica Dobre proizvođačke prakse (Izvještaj GMP inspekcije) na osnovu nalaza inspekcije i Zapisnika o GMP provjeri, a u slučaju utvrđenih neusaglašenosti i na osnovu pisanog izjašnjenja podnosioca zahtjeva.

Član 21

GMP sertifikatom se dokazuje usaglašenost sa GMP smjernicama za mjesto proizvodnje lijeka u trenutku sprovođenja inspekcije za period od najviše tri godine od dana sprovođenja inspekcije.

Izuzetno od stava 1 ovog člana, Institut može odlučiti da se rok važenja GMP sertifikata produži ili skрати na osnovu procjene upravljanja rizicima.

Član 22

Ako se u sprovođenju inspekcijskog nadzora utvrdi da proizvođač ne obavlja djelatnost u skladu sa zahtjevima dobre proizvođačke prakse Institut može da suspenduje, odnosno ukine GMP sertifikat ili izda Izjavu o neusaglašenosti sa GMP smjernicama.

Upis u registar kvalifikovanih lica (QP)

Član 23

Institut provjerava da li kvalifikovano lice ispunjava uslove iz člana 98 Zakona i člana 9 ovog pravilnika i vrši upis u registar kvalifikovanih lica.

Provjera iz stava 1 ovog člana vrši se u postupku izdavanja, odnosno izmjene dozvole za proizvodnju.

Institut može da izvrši vanrednu provjeru uslova iz stava 1 ovog člana, kao i da li kvalifikovano lice obavlja obaveze propisane Zakonom i GMP smjernicama i da preduzme odgovarajuće mjere u skladu sa zakonom.

Vanredna provjera iz stava 3 ovog člana vrši se u postupku sprovođenja GMP inspekcije ili u drugom postupku koji Institut sprovodi po prijavi u skladu sa Zakonom.

U slučaju da Institut utvrdi da kvalifikovano lice ne ispunjava uslove iz stava 1 ovog člana ili ne obavlja obaveze kvalifikovanog lica u skladu sa Zakonom, izvršiće brisanje kvalifikovanog lica iz registra kvalifikovanih lica.

Prelazne i završne odredbe

Član 24

Stupanjem na snagu ovoga Pravilnika prestaje da važi Pravilnik o bližim uslovima i načinu utvrđivanja ispunjenosti uslova za obavljanje proizvodnje lijekova („Službeni list CG”, broj 72/15).

Član 25

Odredbe člana 4 stav 5, člana 8 stav 1 u dijelu koji se odnosi na uvoz, člana 10 stav 3 u dijelu koji se odnosi na uvoz, člana 14 stav 1 u dijelu koji se odnosi na uvoz, i člana 18 ovog pravilnika primjenjivaće se od dana pristupanja Crne Gore Evropskoj uniji.

Odredbe člana 9 stav 9 ovog pravilnika primjenjivaće se do dana pristupanja Crne Gore Evropskoj uniji.

Član 26

Ovaj pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objavljivanja u „Službenom listu Crne Gore”.

Broj: 3020/26/86/6-1364

U Podgorici, 19.02.2026. godine

Predsjednik Upravnog odbora
dr **Jovan Milić**, spec. oftalmologije, s.r.

* U ovaj pravilnik prenijete su odredbe Direktive Komisije (EU) broj 2017/1572 od 15. septembra 2017. godine kojima se dopunjava Direktiva 2001/83/EC Evropskog Parlamenta i Savjeta o načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse za lijekove za humanu upotrebu

431.

Na osnovu člana 34 stav 10, člana 76 i člana 80 stav 11 Zakona o lijekovima („Službeni list CG”, broj 14/26), Upravni odbor Instituta za lijekove i medicinska sredstva, uz saglasnost Ministarstva zdravlja, donosi

P R A V I L N I K

O USLOVIMA ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK ZA HUMANU UPOTREBU

I OSNOVNE ODREDBE

Član 1

Ovim pravilnikom propisuju se bliži način podnošenja i sadržaj zahtjeva i potrebne dokumentacije za izdavanje dozvole za lijek za humanu upotrebu (u daljem tekstu: dozvola za lijek), bliži sadržaj dozvole za lijek, kao i sadržaj sažetka karakteristika lijeka, obilježavanja i uputstva za lijek, sadržaj zahtjeva za varijacije dozvole za lijek i prateća dokumentacija.

Član 2

Izrazi koji se u ovom pravilniku koriste za fizička lica u muškom rodu podrazumijevaju iste izraze u ženskom rodu.

Član 3

Izrazi upotrijebljeni u ovom pravilniku imaju sljedeće značenje:

- 1) **referentna država članica Evropske unije** je država koja u centralizovanom, decentralizovanom postupku ili u postupku međusobnog priznavanja izrađuje i izdaje Izvještaj procjene (*Assessment Report*);
- 2) **izvještaj procjene** (*Assessment Report*) je dokument koji izrađuje Evropska Agencija za lijekove (EMA) ili nadležni organ države članice Evropske unije, i koji sadrži analizu i zaključke o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti lijeka na osnovu ekspertske procjene dostavljene dokumentacije, uključujući regulatorne preporuke i osnov za donošenje odluka o izdavanju, varijaciji ili obnavljanju dozvole za lijek;
- 3) **uobičajeni naziv** je internacionalni nezaštićeni naziv - *international non-proprietary name* (u daljem tekstu: INN) koji je preporučila SZO ili, ako takav ne postoji, naziv koji se uobičajeno koristi.

II IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK

Član 4

Dozvola za lijek može se izdati podnosiocu zahtjeva iz člana 33 Zakona o lijekovima (u daljem tekstu: Zakon), na osnovu procjene dokumentacije propisane ovim pravilnikom.

Član 5

Zahtjev za izdavanje dozvole za lijek podnosi se Institutu za lijekove i medicinska sredstva (u daljem tekstu: Institut) u skladu sa Zakonom.

Zahtjev iz stava 1 ovog člana sadrži najmanje:

- 1) naziv i adresu podnosioca zahtjeva;
- 2) podatke o lijeku (zaštićeni naziv, internacionalni nezaštićeni naziv (INN), farmaceutski oblik, jačina, pakovanje lijeka);
- 3) naziv i adresu proizvođača lijeka;
- 4) Anatomsko-terapijsko-hemijsku (ATC) klasifikacionu šifru;
- 5) predlog režima izdavanja lijeka;

- 6) pravni osnov za izdavanje dozvole za lijek, odnosno vrstu zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek (poziv na odgovarajući član Zakona);
- 7) podatak da li lijek ima dozvolu za lijek izdatu u Evropskoj uniji, i ukoliko ima, vrstu i broj postupka po kome je dozvola izdata; i
- 8) datum i potpis odgovornog lica za izdavanje dozvole za lijek.

Zahtjev iz stava 2 ovog člana podnosi se za svaki farmaceutski oblik, jačinu i pakovanje lijeka, na obrascu koji se objavljuje na internet stranici Instituta.

Član 6

Uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek podnosi se:

- 1) dokumentacija o lijeku propisana Zakonom, u zavisnosti od vrste zahtjeva odnosno pravnog osnova za izdavanje dozvole za lijek; i
- 2) dokaz da su plaćene propisane naknade.

Član 7

Dokumentacija potrebna za izdavanje dozvole za lijek (u daljem tekstu: dokumentacija) podnosi se u obliku opšteg tehničkog dokumenta (u daljem tekstu: CTD, eng. *Common Technical Document*), u skladu sa smjernicom Evropske komisije: *Volume 2B, Notice to Applicants, Medicinal Products for Human Use, Presentation and Content of the Dossier*.

Osnovni dijelovi CTD su:

- 1) Modul 1 - administrativni i regionalni podaci;
- 2) Modul 2 - sažeti ekspertske prikazi Modula 3, 4 i 5;
- 3) Modul 3 - podaci o kvalitetu (farmaceutsko-hemijsko-biološki podaci);
- 4) Modul 4 - izvještaji o pretkliničkim (farmakološko-toksikološkim) ispitivanjima; i
- 5) Modul 5 - izvještaji o kliničkim ispitivanjima.

Sadržaj i struktura dokumentacije iz stava 1 ovog člana dati su u Prilogu 1, koji čini sastavni dio ovog pravilnika.

Član 8

Zahtjev za izdavanje dozvole iz člana 5 ovog pravilnika podnosi se na obrascu koji se objavljuje na internet stranici Instituta.

Uz obrazac iz stava 1 ovog člana, pored podataka i dokumentacije propisane Zakonom i ovim pravilnikom, podnosilac zahtjeva dužan je da dostavi i pisano ovlaštenje nosioca dozvole za lijek u Evropskoj uniji ili proizvođača lijeka, kojim se potvrđuje da je podnosilac zahtjeva ovlašten da ih zastupa u postupku izdavanja dozvole za lijek u Crnoj Gori.

Obrazac ovlaštenja iz stava 2 ovog člana objavljuje se na internet stranici Instituta.

Član 9

Institut u postupku izdavanja dozvole za lijek procjenjuje i prihvatljivost predloženog naziva lijeka.

Institut može ocijeniti neprihvatljivim predlog naziva lijeka, ako isti nije u skladu sa članom 7 stav 1 tač. 45 i 100 Zakona.

Novi naziv lijeka ne može da bude takav da:

- 1) dovodi u zabludu zbog sličnosti sa naučnim/internacionalnim nezaštićenim nazivom ili uobičajenim nazivom;
- 2) dovodi u zabludu zbog sličnosti sa odobrenim nazivom drugog lijeka;
- 3) dovodi u zabludu zbog upućivanja na terapijsko djelovanje lijeka;
- 4) dovodi u zabludu u pogledu sastava lijeka;
- 5) dovodi u zabludu u odnosu na bezbjednost primjene lijeka;
- 6) sadrži poruke promotivnog karaktera;

7) dovodi u zabludu u odnosu na režim izdavanja lijeka.

Član 10

Uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek sa potpunom dokumentacijom u skladu sa članom 34 Zakona, podnosi se dokumentacija koja sadrži:

- 1) administrativne podatke;
- 2) sopstvene podatke o kvalitetu lijeka;
- 3) sopstvene podatke o pretkliničkim ispitivanjima lijeka; i
- 4) sopstvene podatke o kliničkim ispitivanjima lijeka.

Izuzetno od stava 1 tač. 3 i 4 ovog člana, zahtjev sa mješovitim podacima može sadržati i podatke iz literature koji dopunjavaju i potvrđuju priložene podatke o sopstvenim ispitivanjima.

Član 11

Uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek čija aktivna supstanca ima provjerenu medicinsku upotrebu u skladu sa članom 36 Zakona, podnosi se dokumentacija koja sadrži:

- 1) administrativne podatke;
- 2) sopstvene podatke o kvalitetu lijeka;
- 3) podatke iz naučne literature o pretkliničkim ispitivanjima lijeka; i
- 4) podatke iz naučne literature o kliničkim ispitivanjima lijeka.

Bibliografski podaci iz stava 1 ovog člana odnose se na terapijske indikacije za koje je zahtjev podnesen i uključuju i pozitivne i negativne objavljene podatke.

Pri dokazivanju provjerene medicinske upotrebe, podnosilac zahtjeva je dužan da naročito uzme u obzir sljedeće:

- 1) kriterijume koje treba uzeti u obzir kod utvrđivanja provjerene medicinske upotrebe aktivne supstance:
 - 1.1. vremenski period upotrebe aktivne supstance u medicinske svrhe,
 - 1.2. obim njene primjene u medicinskoj praksi,
 - 1.3. stepen naučnog interesovanja za aktivnu supstancu izražen kroz objavljenu naučnu literaturu i
 - 1.4. koherentnost naučnih procjena;
- 2) priložena dokumentacija o lijeku mora da sadrži sve podatke koji omogućuju procjenu bezbjednosti primjene i/ili efikasnosti lijeka i mora da sadrži ili da se poziva na pregled odgovarajuće literature, uzimajući u obzir ispitivanja sprovedena prije i nakon stavljanja lijeka u promet, kao i objavljenu naučnu literaturu koja se odnosi na iskustva iz epidemioloških ispitivanja, naročito uporednih epidemioloških ispitivanja. Ova dokumentacija mora da sadrži sve podatke, bez obzira na to da li govore u prilog ili protiv bezbjednosti primjene i/ili efikasnosti lijeka;
- 3) posebnu pažnju potrebno je obratiti na podatke koji nedostaju, i u takvim slučajevima potrebno je priložiti obrazloženje kojim se dokazuje prihvatljiv nivo bezbjednosti primjene i/ili efikasnosti lijeka, iako određeni podaci iz ispitivanja nijesu dostupni;
- 4) ekspertski izvještaji o pretkliničkoj i/ili kliničkoj dokumentaciji o lijeku moraju da sadrže obrazloženje i kritički osvrt na svaku razliku između lijeka na koji se odnosi naučna literatura i lijeka za koji je podnjet zahtjev za izdavanje dozvole. Potrebno je dati procjenu da li se, uprkos postojećim razlikama, lijek koji je bio predmet ispitivanja u literaturnim podacima može smatrati sličnim lijeku za koji se traži dozvola za stavljanje u promet;
- 5) posebnu pažnju potrebno je obratiti na iskustva stečena nakon stavljanja u promet drugih lijekova sa istim aktivnim supstancama kao što je ona u lijeku za koji se podnosi zahtjev za izdavanje dozvole.

Kako bi se utvrdilo da aktivna supstanca ima provjerenu medicinsku upotrebu, period njene primjene ne smije biti kraći od deset godina od prve sistematske i dokumentovane primjene te supstance kao lijeka u Crnoj Gori ili Evropskoj uniji.

Član 12

Uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek u skladu sa članom 40 Zakona, podnosi se dokumentacija Modula 1 iz člana 7 stav 2 ovog pravilnika, kao i izjava odgovornog lica nosioca dozvole za lijek u Crnoj Gori o tome da se dozvoljava korišćenje farmaceutske, pretkliničke i kliničke dokumentacije o lijeku.

Lijek iz stava 1 ovog člana za koji se podnosi zahtjev mora da ima drugačiji zaštićeni naziv od lijeka na čiju se dokumentaciju poziva.

Član 13

Uz zahtjev za izdavanje dozvole za generički lijek u skladu sa članom 7 stav 1 tačka 26) Zakona, podnosi se dokumentacija koja sadrži:

- 1) administrativne podatke;
- 2) sopstvene podatke o kvalitetu lijeka;
- 3) podatke o ispitivanju bioekvivalencije sa referentnim lijekom ili obrazloženje zašto ispitivanje nije sprovedeno, u skladu sa važećim smjernicama Evropske unije, odnosno Međunarodnog savjeta za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za farmaceutske proizvode za humanu upotrebu ICH.

U slučaju da je aktivna supstanca u generičkom lijeku u obliku različite soli, estra, etra, izomera, mješavine izomera, kompleksa ili derivata od aktivne supstance u referentnom lijeku, dostavljaju se dokazi da ne postoje značajne razlike u pogledu bezbjednosti primjene, odnosno efikasnosti u odnosu na referentni lijek.

Predlozi sažetka karakteristika lijeka i uputstva za lijek za Crnu Goru moraju da budu usklađeni sa sažetkom karakteristika lijeka i uputstvom za lijek referentnog lijeka koji je odobren u Crnoj Gori ili u Evropskoj uniji, kako je navedeno u obrascu zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek.

Član 14

Uz zahtjev za izdavanje dozvole za generički hibridni lijek u skladu sa članom 35 stav 7 Zakona, podnosi se dokumentacija koja sadrži:

- 1) administrativne podatke;
- 2) sopstvene podatke o kvalitetu lijeka;
- 3) sopstvene podatke o bezbjednosti koji su potrebni u odnosu na razliku između referentnog lijeka i lijeka za koji se traži dozvola; i
- 4) sopstvene podatke odnosno rezultate odgovarajućih kliničkih ispitivanja koji se odnose na razlike u odnosu na referentni lijek.

Član 15

Uz zahtjev za izdavanje dozvole za biološki sličan lijek u skladu sa članom 35 stav 8 Zakona, podnosi se dokumentacija koja sadrži:

- 1) administrativne podatke;
- 2) sopstvene podatke o kvalitetu lijeka;
- 3) sopstvene podatke odnosno rezultate odgovarajućih pretkliničkih ispitivanja lijeka koji se odnose na razlike u odnosu na referentni biološki lijek; i/ili
- 4) sopstvene podatke odnosno rezultate odgovarajućih kliničkih ispitivanja lijeka koji se odnose na razlike u odnosu na referentni biološki lijek.

Zbog specifičnosti bioloških lijekova, podnosilac zahtjeva je dužan da u Modulima 4 i 5 iz člana 7 stav 2 ovog pravilnika dostavi podatke o sprovedenim ispitivanjima, uzimajući u obzir posebne karakteristike svakog biološkog lijeka.

U slučaju kada referentni lijek ima više od jedne indikacije, bezbjednost primjene i efikasnost biološki sličnog lijeka moraju da budu obrazložene ili, ukoliko je potrebno, posebno dokazane za svaku od navedenih indikacija.

Član 16

Uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek koji sadrži fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci u skladu sa članom 38 Zakona, podnosi se dokumentacija koja sadrži:

- 1) administrativne podatke;
- 2) sopstvene podatke o kvalitetu lijeka koji se odnose na fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci u lijeku;
- 3) podatke o pretkliničkim ispitivanjima lijeka koji se odnose na fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci u lijeku; i
- 4) podatke o kliničkim ispitivanjima lijeka koji se odnose na fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci u lijeku.

Član 17

Uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek po ubrzanom postupku procjene u skladu sa članom 54 Zakona, pored dokumentacije iz člana 7 ovog pravilnika podnosi se i:

- 1) identična dokumentacija (konsolidovani fajl koji obuhvata module 2 - 5) koja je odobrena u centralizovanom postupku (CP), decentralizovanom postupku (DC) ili postupku međusobnog priznavanja (MRP);
- 2) izjava podnosioca zahtjeva kojom potvrđuje da je dokumentacija na osnovu koje se zahtjeva izdavanje dozvole za lijek u Crnoj Gori identična dokumentaciji na osnovu koje je izdata dozvola za lijek u EU po CP, MRP ili DCP uključujući i sve izmjene koje su odobrene do dana podnošenja zahtjeva, odnosno da je dostavljena dokumentacija važeća u državama članicama Evropske unije. U izjavi je potrebno navesti broj procedure na koju se referiše i datum izdavanja dozvole. U slučaju da postoje razlike u odnosu na dokumentaciju odobrenu u CP, DC ili MRP, iste je potrebno jasno navesti i obrazložiti;
- 3) spisak varijacija koje su podnijete i odobrene u CP, DC odnosno MRP do dana podnošenja zahtjeva u CInMED, uz informaciju o statusu svake varijacije u postupku, kao i da li su implementirane u dosije koji je predat CInMED. Za varijacije koje su odobrene i implementirane, potrebno je dostaviti relevantna odobrenja iz CP, MRP odnosno DC postupka;
- 4) izvještaj procjene (*Final Assessment report*) izdat od strane EMA ili referentne države članice u DC i MRP postupku, kao i pitanja i odgovore po danima procedure odnosno *Quality, Non-clinical and Clinical Assessment of the response to the (outstanding) questions raised by RMS and CMSs*, te preliminarne izvještaje iz svih faza MRP odnosno DC procedure;
- 5) izjava podnosioca zahtjeva da će, u slučaju trajnog ili privremenog oduzimanja dozvole za lijek u Evropskoj uniji, kao i o svim hitnim bezbjednosnim mjerama, bez odlaganja obavijestiti Institut.

III SADRŽAJ DOZVOLE ZA LIJEK

Član 18

Dozvola za lijek sadrži najmanje sljedeće podatke:

- 1) broj dozvole;

- 2) podatke (naziv i adresa) o nosiocu dozvole za lijek;
- 3) naziv lijeka;
- 4) farmaceutski oblik lijeka;
- 5) jačinu lijeka;
- 6) kvalitativni i kvantitativni sastav aktivne/ih supstance/i;
- 7) vrstu i veličinu pakovanja lijeka;
- 8) naziv i adresu proizvođača odgovornog/ih za puštanje lijeka u promet;
- 9) anatomsko-terapijsko-hemijsko klasifikacionu (ATC) šifru za lijek;
- 10) režim izdavanja lijeka;
- 11) način oglašavanja lijeka;
- 12) uslove i obaveze u skladu sa čl. 56, 57, 58 i 59 Zakona;
- 13) rok važenja dozvole.

Član 19

Sastavni dio dozvole za lijek su odobreni:

- 1) sažetak karakteristika lijeka;
- 2) obilježavanje i
- 3) uputstvo za lijek.

Član 20

Sažetak karakteristika lijeka mora, navedenim redoslijedom, da sadrži sljedeće:

- 1) naziv lijeka, sa jačinom i farmaceutskim oblikom;
- 2) kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka u odnosu na aktivne i pomoćne supstance koje su značajne za pravilnu primjenu lijeka. Koristi se uobičajeni naziv ili hemijski naziv;
- 3) farmaceutski oblik;
- 4) kliničke podatke:
 - 4.1. terapijske indikacije,
 - 4.2. doziranje i načine primjene za odrasle i ako je to potrebno, za djecu,
 - 4.3. kontraindikacije,
 - 4.4. posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi, a u slučaju imunoloških lijekova, posebne mjere opreza koje preduzimaju lica koja rukuju ovim lijekovima i primjenjuju na pacijentima, zajedno sa mjerama opreza koje preduzima pacijent,
 - 4.5. interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija,
 - 4.6. primjena tokom trudnoće i dojenja,
 - 4.7. uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama,
 - 4.8. neželjena dejstva,
 - 4.9. predoziranje (simptomi, postupanje u hitnim stanjima, antidoti);
- 5) farmakološka svojstva:
 - 5.1. farmakodinamička svojstva,
 - 5.2. farmakokinetička svojstva,
 - 5.3. pretklinički podaci o bezbjednosti primjene;
- 6) farmaceutske podatke:
 - 6.1. spisak pomoćnih supstanci,
 - 6.2. važnije inkompatibilnosti,
 - 6.3. rok upotrebe, a kada je to potrebno i rok upotrebe nakon rekonstitucije lijeka ili nakon prvog otvaranja unutrašnjeg pakovanja,
 - 6.4. posebne mjere opreza pri čuvanju lijeka,
 - 6.5. vrsta i sadržaj pakovanja,
 - 6.6. posebne mjere za odlaganje neiskorišćenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka, ako je primjenljivo;

- 7) naziv i adresa nosioca dozvole;
- 8) broj(evi) dozvole za lijek;
- 9) datum prve dozvole za lijek ili obnove dozvole;
- 10) datum revizije teksta;
- 11) za radiofarmaceutike, potpune podatke o internoj radijacijskoj dozimetriji;
- 12) za radiofarmaceutike, dodatna detaljna uputstva za neposrednu pripremu i kontrolu kvaliteta takvog pripravka i gdje je to potrebno najduže vrijeme skladištenja tokom kog pripravak, kao što je eluat ili oblik spreman za primjenu odgovara specifikacijama.

Za lijekove uključene u Listu iz člana 23 Regulative (EC) broj 726/2004, sažetak karakteristika lijeka sadrži sljedeću izjavu: „*Ovaj lijek je pod dodatnim praćenjem*”. Ispred ove izjave se nalazi obrnuti crni trougao nakon čega slijedi odgovarajuće standardizovano objašnjenje.

Za sve lijekove u sažetak karakteristika lijeka uključuje se standardizovani tekst koji izričito traži od zdravstvenih radnika da prijavljuju sumnje na neželjena dejstva u skladu sa sistemom spontanog prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva na lijek, uključujući i elektronsko prijavljivanje.

Član 21

Na spoljašnjem pakovanju lijeka ili ako lijek nema spoljašnje pakovanje, na unutrašnjem pakovanju lijeka, moraju da se nalaze sljedeći podaci na crnogorskom jeziku:

- 1) naziv lijeka sa jačinom i farmaceutskim oblikom i ako je primjenljivo, podatak da li je lijek namijenjen odojčadi, djeci ili odraslima; ako lijek sadrži do tri aktivne supstance, navodi se INN ili ako ne postoji, navodi se uobičajeni naziv;
- 2) kvalitativni i kvantitativni sastav aktivnih supstanci, naveden prema njihovim uobičajenim nazivima, izražen po jedinici doziranja ili zavisno od oblika primjene, po jedinici zapremine ili mase;
- 3) farmaceutski oblik i sadržaj po masi, zapremini ili broju doza lijeka;
- 4) spisak pomoćnih supstanci koje imaju poznato dejstvo ili efekat, a ako se radi o lijeku koji se primjenjuje parenteralno, topikalno ili o lijeku za oči, navode se sve pomoćne supstance;
- 5) način primjene i ako je potrebno, put primjene lijeka. Treba ostaviti prostor za navođenje propisane doze lijeka;
- 6) posebno upozorenje da lijek treba čuvati van domašaja i vidokruga djece;
- 7) posebno upozorenje za lijek, ako je potrebno;
- 8) jasno označen datum isteka roka upotrebe lijeka (mjesec/godina);
- 9) posebni uslovi čuvanja lijeka, ako postoje;
- 10) posebne mjere odlaganja neiskorišćenog lijeka ili otpada koji potiče od lijeka, ako je primjenljivo, kao i upućivanje na odgovarajući uspostavljeni sistem prikupljanja;
- 11) naziv i adresa nosioca dozvole za lijek i ako je primjenljivo, naziv njegovog ovlašćenog predstavnika;
- 12) broj dozvole za lijek;
- 13) broj serije lijeka;
- 14) za lijek koji se izdaje bez recepta treba navesti uputstvo za primjenu lijeka,
- 15) sredstvo koje omogućava provjeru da li je spoljašnjim pakovanjem neovlašćeno rukovano, kao i sigurnosne oznake u skladu sa članom 71 Zakona, osim za radiofarmaceutike, koje omogućavaju da lica koja vrše promet lijekova na veliko i promet na malo izvrše:
 - 15.1. provjeru autentičnosti lijeka,
 - 15.2. identifikaciju pojedinačnog pakovanja.

Pomoćne supstance iz stava 1 tačka 4 ovog člana navode se u skladu sa smjernicom Evropske komisije.

Član 22

Na spoljašnjem pakovanju lijeka navode se do tri aktivne supstance koje lijek sadrži.

Ukoliko lijek sadrži više od tri aktivne supstance, Institut u postupku odobravanja obilježavanja spoljašnjeg pakovanja lijeka, određuje i koje se aktivne supstance navode.

Aktivne supstance iz st. 1 i 2 ovog člana navode se poslije jačine i farmaceutskog oblika ili ispod zaštićenog naziva lijeka.

Član 23

Na spoljašnjem pakovanju lijeka, ukoliko se to zahtijeva, mogu se navesti i drugi podaci, kao što su:

- 1) cijena lijeka;
- 2) podatak o naknadi troškova za lijek iz sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja;
- 3) klasifikacija lijekova;
- 4) oznake za identifikaciju i potvrdu autentičnosti pakovanja lijeka;
- 5) simboli, slike ili druge oznake, ukoliko olakšavaju razumijevanje informacija, a u skladu su sa odobrenim sažetkom karakteristika lijeka i ne sadrže elemente oglašavanja.

Član 24

Na unutrašnjem pakovanju lijeka navode se podaci iz člana 21 ovog pravilnika.

Na unutrašnjem pakovanju koje je u formi blistera i koje se nalazi u spoljašnjem pakovanju, navode se najmanje sljedeći podaci:

- 1) naziv lijeka sa jačinom i farmaceutskim oblikom i ako je primjenljivo, podatak da li je lijek namijenjen odojčadi, djeci ili odraslima; ako lijek sadrži do tri aktivne supstance, navodi se INN ili ako ne postoji, navodi se uobičajeni naziv;
- 2) naziv nosioca dozvole za lijek;
- 3) datum isteka roka upotrebe lijeka;
- 4) broj serije lijeka.

Ako je unutrašnje pakovanje malo i kod unutrašnjeg pakovanja kod kojeg nije moguće navesti podatke iz stava 1 ovog člana, na unutrašnjem pakovanju navode se najmanje sljedeći podaci:

- 1) naziv lijeka sa jačinom i farmaceutskim oblikom i ako je primjenljivo, podatak da li je lijek namijenjen odojčadi, djeci ili odraslima; ako lijek sadrži do tri aktivne supstance, navodi se INN ili ako ne postoji, navodi se uobičajeni naziv; ako je neophodno, navodi se put primjene;
- 2) način primjene lijeka;
- 3) datum isteka roka upotrebe lijeka;
- 4) broj serije lijeka, i
- 5) podatak o sadržaju izraženom u jedinicama mase, zapremine ili po jedinici doziranja.

Član 25

Izuzetno od člana 21 stav 1 ovog pravilnika, Institut može, u postupku izdavanja dozvole za lijek, na obrazloženi zahtjev podnosioca zahtjeva, da odobri upotrebu spoljašnjeg pakovanja lijeka koje je obilježeno na stranom jeziku, pod uslovom da je takvo pakovanje odobreno u zemlji porijekla, da je Institutu predata identična dokumentacija kao dokumentacija koja je odobrena u zemlji porijekla i da godišnja potrošnja tog lijeka u Crnoj Gori neće prelaziti 5.000 kutija.

U slučaju iz stava 1 ovog člana spoljašnje pakovanje mora da se obilježi dodatnom naljepnicom na crnogorskom jeziku čiji sadržaj odobrava Institut, a koja sadrži najmanje sljedeće podatke:

- 1) naziv lijeka;
- 2) farmaceutski oblik, jačinu i veličinu pakovanja;
- 3) kvalitativni i kvantitativni sastav aktivne/ih supstance/i;
- 4) način primjene lijeka i režim izdavanja lijeka;

- 5) upozorenje da lijek treba čuvati van domašaja djece i druga upozorenja ako je potrebno;
- 6) datum isteka roka upotrebe lijeka (mjesec i godina);
- 7) vrijeme upotrebe, za lijekove koji se pripremaju neposredno prije primjene;
- 8) uslove čuvanja, ako je potrebno;
- 9) naziv i adresu nosioca dozvole za lijek u Crnoj Gori;
- 10) broj dozvole za lijek u Crnoj Gori.

Na dodatnoj naljepnici se navode i sljedeći podaci, ukoliko nijesu jasno vidljivi na originalnom pakovanju:

- 1) pomoćne supstance koje imaju poznato dejstvo, u zavisnosti od načina primjene lijeka;
- 2) broj serije lijeka.

Član 26

Izuzetno od člana 21 ovog pravilnika, Institut može, u postupku izdavanja dozvole za lijek, na obrazloženi zahtjev podnosioca zahtjeva, da odobri upotrebu spoljašnjeg pakovanja lijeka koje je obilježeno na jeziku koji je u službenoj upotrebi u Crnoj Gori, pod uslovom da je takvo pakovanje odobreno u zemlji porijekla, kao i da je Institutu predata identična dokumentacija kao dokumentacija koja je odobrena u zemlji porijekla pakovanja.

U slučaju iz stava 1 ovog člana spoljašnje pakovanje mora da se obilježi dodatnom naljepnicom na crnogorskom jeziku čiji sadržaj odobrava Institut, koja sadrži najmanje sljedeće podatke:

- 1) naziv i adresu nosioca dozvole za lijek u Crnoj Gori;
- 2) broj dozvole za lijek u Crnoj Gori.

Na dodatnoj naljepnici iz stava 2 ovog člana, mogu da se navedu i naziv lijeka, farmaceutski oblik, jačina i veličina pakovanja, ukoliko je to tehnički moguće.

Podaci sa dodatne naljepnice iz stava 2 ovog člana, alternativno, mogu da budu direktno odštampani na kutiji lijeka, ukoliko je za to prethodno pribavljena saglasnost od nadležnog tijela u zemlji porijekla pakovanja.

Član 27

Obezbjedivanje dodatne naljepnice iz čl. 25 i 26 ovog pravilnika vrši proizvođač ili nosilac dozvole za promet na veliko lijeka.

Član 28

Uz pakovanje lijeka obavezno se prilaže uputstvo za lijek, osim ako su svi podaci iz stava 2 ovog člana i člana 29 stav 1 ovog pravilnika navedeni na spoljašnjem ili unutrašnjem pakovanju lijeka.

Uputstvo za lijek mora da bude usklađeno sa sažetkom karakteristika lijeka i mora sljedećim redoslijedom da sadrži:

- 1) podatke potrebne za identifikaciju lijeka:
 - 1.1. naziv lijeka sa jačinom i farmaceutskim oblikom i ako je primjenljivo, podatak da li je lijek namijenjen odojčadi, djeci ili odraslima. Uobičajeni naziv lijeka se navodi ako lijek sadrži samo jednu aktivnu supstancu i ako je naziv lijeka novi naziv,
 - 1.2. farmakoterapijsku grupu ili način djelovanja lijeka naveden na način razumljiv pacijentu;
- 2) terapijske indikacije;
- 3) informacije sa kojima se potrebno upoznati prije uzimanja lijeka:
 - 3.1. kontraindikacije,
 - 3.2. odgovarajuće mjere opreza pri upotrebi lijeka,
 - 3.3. interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija (npr. sa alkoholom, duvanom, hranom), koje mogu da utiču na djelovanje lijeka,

- 3.4. posebna upozorenja;
- 4) potrebna i uobičajena uputstva za pravilnu upotrebu lijeka, a posebno:
- 4.1. doziranje;
 - 4.2. način i, ako je potrebno, put primjene;
 - 4.3. učestalost primjene precizirajući, ako je potrebno, odgovarajuće vrijeme u koje se lijek može ili mora primijeniti;
i ako je potrebno, u zavisnosti od prirode lijeka;
 - 4.4. trajanje liječenja, ako liječenje treba da bude ograničeno;
 - 4.5. postupanje u slučaju predoziranja (kao što su simptomi i hitne mjere koje treba preduzeti);
 - 4.6. mjere koje treba preduzeti u slučaju propuštanja uzimanja jedne ili više doza lijeka;
 - 4.7. upozorenje, ako je potrebno, na rizik od pojave tegoba koje mogu nastati prestankom uzimanja lijeka;
 - 4.8. specifičnu preporuku da je potrebno konsultovati ljekara ili farmaceuta, po potrebi, za bilo koje pojašnjenje u vezi sa upotrebom lijeka;
- 5) opis neželjenih dejstava koja se mogu javiti pri uobičajenoj upotrebi lijeka i, ako je potrebno, mjere koje je potrebno preduzeti u tom slučaju;
- 6) upućivanje na rok upotrebe označen na pakovanju, sa:
- 6.1. upozorenjem da se lijek ne smije upotrebljavati nakon isteka roka upotrebe,
 - 6.2. posebnim uslovima čuvanja lijeka, ako je primjenljivo,
 - 6.3. upozorenjem o vidljivim znacima odstupanja u kvalitetu lijeka, ako je primjenljivo,
 - 6.4. potpunim kvalitativnim sastavom (aktivnih i pomoćnih supstanci) i kvantitativnim sastavom aktivnih supstanci navedenih korišćenjem uobičajenih naziva za svako pakovanje lijeka,
 - 6.5. farmaceutskim oblikom i sadržajem izraženim u jedinicama mase, zapremine ili po jedinici doziranja za svako pakovanje lijeka,
 - 6.6. nazivom i adresom nosioca dozvole i, gdje je primjenljivo, nazivom ovlašćenog predstavnika u Crnoj Gori, odnosno državi članici EU,
 - 6.7. nazivom i adresom proizvođača;
- 7) za lijek za koji je izdata dozvola za lijek decentralizovanim postupkom ili postupkom međusobnog priznavanja pod različitim nazivima u državama članicama EU, navesti naziv lijeka odobren u svakoj državi članici;
- 8) datum posljednje revizije uputstva za lijek.

Za lijekove pod dodatnim praćenjem uputstvo za lijek mora da sadrži sljedeću izjavu „*Ovaj lijek je pod dodatnim praćenjem*”. Ovoj izjavi prethodi simbol obrnutog crnog trougla, nakon čega slijedi odgovarajuće standardizovano objašnjenje.

Za sve lijekove, dodaje se standardizovani tekst, kojim se izričito traži od pacijenta da sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijavi svom ljekaru, farmaceutu, zdravstvenom radniku ili Institutu, u kom se navode različiti načini prijavljivanja koji su dostupni (elektronsko prijavljivanje, poštanska adresa, odnosno drugi načini).

Spisak informacija iz stava 2 tačka 3) ovog člana:

- 1) uzima u obzir posebna stanja određenih kategorija korisnika lijeka (npr. djece, trudnica ili dojilja, starijih lica, lica sa posebnim patološkim stanjima);
- 2) navodi, ako je primjenljivo, potencijalne efekte na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rada na mašinama;
- 3) navodi one pomoćne supstance koje mogu da utiču na bezbjednost primjene i efikasnost lijeka i koje su obuhvaćene detaljnim vodičem Evropske komisije.

Uputstvo za lijek treba da odražava rezultate konsultacija sa ciljnim grupama pacijenata kako bi se obezbijedilo da je čitljivo, razumljivo i lako za upotrebu.

Podnosilac zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek ili nosilac dozvole prilaže podatke o tome kako je testirana čitljivost i razumljivost uputstva za lijek.

Čitljivost i razumljivost uputstva za lijek može da se provjeri i upoređivanjem sa uputstvom već odobrenog uporedivog lijeka ili priznavanjem već urađenog testiranja u drugim državama.

Član 29

Spoljašnje pakovanje i uputstvo za lijek mogu da sadrže simbole ili piktograme dizajnirane da pojasne određene informacije propisane ovim pravilnikom, kao i druge informacije u skladu sa sažetkom karakteristika lijeka, koje su korisne za korisnika, osim bilo kog elementa promotivnog karaktera.

Podaci iz čl. 21 i 287 stav 2 do 5 ovog pravilnika i stava 1 ovog člana moraju da budu napisani na crnogorskom jeziku.

Podaci iz stava 2 ovog člana mogu da budu navedeni i na više jezika, pod uslovom da su na svim korišćenim jezicima navedeni isti podaci. Za istovjetnost podataka na svim korišćenim jezicima odgovoran je nosilac dozvole.

Ako lijek nije namijenjen za neposredno izdavanje pacijentu ili ako postoje ozbiljni problemi sa dostupnošću lijeka, Institut može mjerama koje smatra potrebnim za očuvanje zdravlja ljudi da odobri izuzetak od obaveze da se određeni podaci moraju nalaziti na obilježavanju i uputstvu za lijek.

Član 30

Prilaganje uputstva za lijek, u slučaju iz čl. 25 i 26 ovog pravilnika, vrši proizvođač ili nosilac dozvole za promet na veliko lijeka.

Član 31

Spoljašnje pakovanje i kontejner u kome se nalazi lijek koji sadrži radionuklide mora da se označi u skladu sa propisima o bezbjednom transportu radioaktivnih materijala koje je propisala Međunarodna Agencija za atomsku energiju.

Oznaka na zaštitnom pakovanju lijeka koji sadrži radionuklide mora da sadrži podatke iz člana 20 ovog pravilnika. Pored toga, obilježavanje na zaštitnom pakovanju mora da sadrži potpuno objašnjenje oznaka navedenih na bočici, i ako je potrebno, za određeno vrijeme i datum količinu radioaktivnosti po dozi ili bočici i broj kapsula ili, za tečnosti, broj mililitara u pakovanju.

Na bočici se navode sljedeći podaci:

- 1) naziv ili šifra lijeka, uključujući naziv ili hemijski simbol radionuklida;
- 2) identifikacija serije i datum isteka roka upotrebe;
- 3) međunarodni simbol za radioaktivnost;
- 4) naziv i adresa proizvođača;
- 5) količina radioaktivnosti, kako je navedeno u stavu 2 ovog člana.

Institut je dužan da obezbijedi da je pakovanju radiofarmaceutika, generatora radionuklida, radionuklidnog kompleta ili radionuklidnog prekursora priloženo detaljno uputstvo sa instrukcijama. Tekst tog uputstva sačinjava se u skladu sa odredbama člana 28 ovog pravilnika i mora da sadrži i mjere opreza koje treba da preduzme korisnik ili pacijent tokom pripremanja i primjene lijeka, kao i posebne mjere opreza kod odlaganja pakovanja lijeka i njegovog neiskorišćenog sadržaja.

Član 32

Ljekovi namijenjeni kliničkom ispitivanju obilježavaju se u skladu sa propisima o kliničkom ispitivanju lijekova.

Član 33

Homeopatski lijek se obilježava u skladu sa čl. 21 do 27 ovog pravilnika kao i jasnom i čitljivom oznakom njegove homeopatske prirode.

Pored jasne oznake „homeopatski lijek”, obilježavanje i gdje je primjenljivo, uputstvo za homeopatski lijek obavezno sadrži sljedeće podatke:

- 1) naučni naziv jedne ili više homeopatskih sirovina (*stock*) praćeno stepenom razblaženja, korišćenjem simbola iz farmakopeje; ako homeopatski lijek sadrži dvije ili više homeopatskih sirovina, pored naučnog naziva sirovine na obilježavanju može da se doda novi naziv lijeka;
- 2) naziv i adresu nosioca registracije homeopatskog lijeka i ako je primjenljivo, proizvođača;
- 3) način primjene i ako je potrebno, put primjene;
- 4) datum isteka roka upotrebe (mjesec, godina);
- 5) farmaceutski oblik;
- 6) sadržaj pakovanja;
- 7) posebne mjere čuvanja, ako postoje;
- 8) posebno upozorenje za lijek, ako je potrebno;
- 9) broj serije;
- 10) broj rješenja o registraciji;
- 11) oznaku „homeopatski lijek bez odobrenih terapijskih indikacija”;
- 12) upozorenje kojim se korisnik savjetuje da se konsultuje sa ljekarom ako simptomi ne prestanu tokom primjene homeopatskog lijeka.

Član 34

Pored člana 68 stav 2, člana 70 st. 2, 4 i 5, čl. 71, 72, 74 i 75 Zakona i čl. 21, 23, 28 i 29 ovog pravilnika, obilježavanje registrovanog tradicionalnog biljnog lijeka mora da sadrži sljedeći navod:

- 1) da je lijek tradicionalni biljni lijek za upotrebu u određenim indikacijama isključivo na osnovu dugotrajne upotrebe;
- 2) da korisnik treba da se posavjetuje sa ljekarom ili farmaceutom ako simptomi potraju tokom upotrebe lijeka ili ako se pojave neželjena dejstva koja nisu navedena u uputstvu o lijeku.

IV SADRŽAJ ZAHTJEVA I DOKUMENTACIJA ZA VARIJACIJE DOZVOLE ZA LIJEK

Član 35

Nosilac dozvole za lijek, u skladu sa Zakonom, dužan je da prati naučno-tehnički razvoj struke, farmakovigilantne i druge podatke o lijeku i obavještava Institut o svim novim nalazima o ocjeni kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti lijeka i podnosi zahtjev za varijacije dozvole za lijek, u skladu sa novim nalazima o lijeku.

Član 36

Varijacije iz člana 35 ovog pravilnika mogu biti:

- 1) manje varijacije - varijacije tipa IA, IAin i IB;
- 2) veće varijacije - varijacije tipa II; i
- 3) varijacije koje zahtijevaju izdavanje nove dozvole za lijek, koja predstavlja proširenje postojeće dozvole, a na osnovu novog zahtjeva.

Varijacije iz stava 1 ovog člana klasifikuju se u skladu sa Uredbom Evropske komisije broj 1234/2008 o razmatranju varijacija dozvola za stavljanje u promet lijekova za humanu upotrebu, delegiranom Uredbom Evropske komisije 2024/1701 o izmjeni Uredbe broj 1234/2008 u pogledu razmatranja varijacija dozvola za stavljanje u promet lijekova za humanu upotrebu, kao i Smjernicom o detaljima različitih kategorija varijacija, o sprovođenju procedura propisanih u poglavljima II, IIa, III i IV Uredbe Evropske komisije broj 1234/2008 od 24. novembra 2008. godine o razmatranju varijacija dozvola za stavljanje u promet lijekova za humanu upotrebu, kao i o dokumentaciji koja se podnosi u skladu sa tim procedurama (C/2025/5045).

Član 37

Varijacije tipa IA su varijacije koje ili nemaju uticaj ili imaju minimalan uticaj na kvalitet, bezbjednost ili efikasnost lijeka i prijavljuju se Institutu od strane nosioca dozvole u roku od 12 mjeseci od njihove implementacije (*Do and Tell* procedura).

U roku iz stava 1 ovog člana nosilac dozvole može prijaviti više varijacija tipa IA koje su implementirane u prethodnih 12 mjeseci, u okviru godišnjeg izvještaja (*Annual Reporting*).

Varijacije tipa IA in prijavljuju se od strane nosioca dozvole Institutu odmah nakon njihove implementacije.

Član 38

Varijacije tipa IB su varijacije koje nijesu varijacije tipa IA, IA in, varijacije tipa II niti varijacije za koje je potrebno izdati novu dozvolu za lijek.

Za varijacije tipa IB, nosilac dozvole podnosi Institutu zahtjev za odobrenje prije njihove implementacije.

Na varijacije iz stava 1 ovog člana primjenjuje se *Tell, Wait and Do* procedura, u skladu sa Uredbom i Smjernicom Evropske komisije iz člana 35 stav 2 ovog pravilnika.

Član 39

Varijacije tipa II su varijacije koje mogu imati značajan uticaj na kvalitet, bezbjednost ili efikasnost lijeka.

Za varijacije tipa II, nosilac dozvole podnosi Institutu zahtjev za odobrenje prije njihove implementacije.

Član 40

Nosilac dozvole podnosi Institutu novi zahtjev za izdavanje dozvole za lijek, za varijacije koje podrazumijevaju proširenje dozvole za lijek (tzv. *extension line* aplikacije), a koje se odnose na:

- 1) aktivnu supstancu;
- 2) jačinu, farmaceutski oblik i put primjene.

Član 41

Za prijavu/odobrenje varijacije podnosioc zahtjeva dužan je da priloži:

- 1) ispunjen obrazac zahtjeva potpisan od strane odgovornog lica podnosioca zahtjeva,
- 2) dokumentaciju koja se odnosi na varijaciju i koja sadrži dovoljno podataka za njenu procjenu i
- 3) dokaz da su plaćene propisane naknade.

Obrazac iz stava 1 tačka 1) ovog člana objavljuje se na internet stranici Instituta i popunjava u skladu sa Uputstvom za popunjavanje obrasca i pripremu dokumentacije u postupku prijave i odobrenja varijacija.

Član 42

Uz zahtjev za prijavu/odobrenje varijacije za lijek koji je dobio dozvolu za lijek u Crnoj Gori po ubrzanom postupku u skladu sa članom 52 Zakona, pored dokumentacije propisane ovim pravilnikom, podnosi se i sljedeća dokumentacija:

- 1) identična dokumentacija za varijaciju (varijacioni paket) kao što je odobrena u CP, MRP ili DCP;
- 2) odobrenje varijacije u CP, MRP ili DCP (*Approval/Opinion* za varijacije tipa II, odnosno *Acknowledgement of receipt* i *Notification* za varijacije tipa IA, IA in i IB);
- 3) izvještaj procjene (*Assessment report*) izdat od strane EMA ili referentne države članice u DCP ili MRP, za varijacije tipa IB i II.

Član 43

Nosilac dozvole dužan je da u najkraćem roku obavijesti Institut o hitnim bezbjednosnim mjerama koje preduzima ako postoji rizik po javno zdravlje.

Hitna bezbjednosna mjera predstavlja privremenu izmjenu uslova dozvole za stavljanje lijeka u promet, usljed novih informacija koje utiču na bezbjednu primjenu lijeka.

Ako Institut nema primjedbi na hitne bezbjednosne mjere iz st. 1 i 2 ovog člana ili ne odgovori nosiocu dozvole, nosilac dozvole implementira varijaciju u roku od 24 časa od momenta kada je nosilac dozvole dostavio obavještenje Institutu .

U slučaju rizika iz stava 1 ovog člana, Institut može da zahtijeva od nosioca dozvole uvođenje hitne bezbjednosne mjere.

Nosilac dozvole Institutu dostavlja ispunjen obrazac za odgovarajuću varijaciju sa potrebnom dokumentacijom odmah po uvođenju mjera iz stava 1 ovog člana, a najkasnije u roku od 15 dana od njihove implementacije.

Član 44

Nakon odobrenja izmjene/a u dokumentaciji o lijeku, lijek proizveden i stavljen u promet u Crnoj Gori u skladu sa ranije dostavljenim podacima i dokumentacijom može biti u prometu do isteka roka upotrebe, osim ako Institut u postupku odobravanja varijacije ne donese drugačiju odluku, o čemu obavještava podnosioca zahtjeva.

V PRESTANAK VAŽENJA DOZVOLE ZA LIJEK

Član 45

Nosilac dozvole za lijek, u skladu sa članom 82 Zakona, podnosi Institutu zahtjev za prestanak važenja dozvole za lijek, na obrascu koji se objavljuje na internet stranici Instituta.

Zahtjev iz stava 1 ovog člana podnosi se posebno za svaki farmaceutski oblik, jačinu i pakovanje lijeka.

Uz zahtjev iz stava 1 ovog člana podnosi se dokaz da su plaćene propisane naknade i druga potrebna dokumentacija na zahtjev Instituta.

VI PRELAZNE I ZAVRŠNE ODREDBE

Član 46

Odredbe člana 21 stav 1 tačka 15) i člana 28 stav 2 tačka 6.6 u dijelu „državi članici EU” i tačka 7 ovog pravilnika primjenjivaće se od dana pristupanja Crne Gore Evropskoj uniji.

Član 47

Odredbe člana 25 i 26 ovog pravilnika primjenjivaće se do dana pristupanja Crne Gore Evropskoj uniji.

Član 48

Danom stupanja na snagu ovog pravilnika prestaje da važi Pravilnik o bližim uslovima za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet („Službeni list CG”, br. 21/16 i 55/19) i Pravilnik o sadržaju i načinu obilježavanja spoljnog i unutrašnjeg pakovanja lijeka i sadržaju uputstva za lijek („Službeni list CG”, br. 21/16 i 67/18).

Član 49

Ovaj pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objavljivanja u „Službenom listu Crne Gore”.

U Podgorici, 19.02.2026. godine

Broj: 3020/26/86/4-1364

Predsjednik Upravnog odbora
dr **Jovan Milić**, spec. oftalmologije, s.r.

* U ovaj pravilnik prenijete su odredbe 2001/83/EC Evropskog parlamenta i Savjeta od 6. novembra 2001. godine o zakoniku Unije o lijekovima za humanu primjenu, kao i Aneks I ove direktive

ANALITIČKI, FARMAKOLOŠKO-TOKSIKOLOŠKI I KLINIČKI STANDARDI I PROTOKOLI U ISPITIVANJU LJEKOVA

SADRŽAJ

Uvod i opšti principi

Dio I Zahtjevi za standardizovani dosije za izdavanje dozvole za lijek

1. Modul 1: Administrativni podaci

- 1.1. Sadržaj
- 1.2. Obrazac zahtjeva
- 1.3. Sažetak karakteristika lijeka, obilježavanje i uputstvo za lijek
 - 1.3.1. Sažetak karakteristika lijeka
 - 1.3.2. Obilježavanje i uputstvo za lijek
 - 1.3.3. Nacrti pakovanja (mock-up) i uzorci
 - 1.3.4. Sažeci karakteristika lijeka koji su već odobreni u državama članicama Evropske unije
- 1.4. Podaci o ekspertima
- 1.5. Posebni uslovi za različite vrste zahtjeva
- 1.6. Procjena rizika za okolinu

2. Modul 2: Sažeci

- 2.1. Detaljan prikaz sadržaja
- 2.2. Uvod
- 2.3. Izvještaj eksperta o kvalitetu
- 2.4. Izvještaj eksperta o pretkliničkoj dokumentaciji
- 2.5. Izvještaj eksperta o kliničkoj dokumentaciji
- 2.6. Sažetak dokumentacije o pretkliničkim ispitivanjima
- 2.7. Sažetak dokumentacije o kliničkim ispitivanjima

3. Modul 3: Hemijski, farmaceutski, i biološki podaci o lijekovima koji sadrže hemijske i/ili biološke aktivne supstance

- 3.1. Format i prikaz
- 3.2. Sadržaj: osnovni principi i zahtjevi
 - 3.2.1. Aktivna/e supstanca/e
 - 3.2.1.1. Opšti podaci i podaci o polaznim supstancama i sirovinama
 - 3.2.1.2. Postupak proizvodnje aktivne/ih supstance/i
 - 3.2.1.3. Karakterizacija aktivne/ih supstance/i
 - 3.2.1.4. Kontrola kvaliteta aktivne/ih supstance/i
 - 3.2.1.5. Referentni standardi ili materijali
 - 3.2.1.6. Primarno pakovanje aktivne supstance;
 - 3.2.1.7. Stabilnost aktivne/ih supstance/i
 - 3.2.2. Gotov lijek
 - 3.2.2.1. Opis i sastav gotovog lijeka
 - 3.2.2.2. Farmaceutski razvoj
 - 3.2.2.3. Postupak proizvodnje gotovog lijeka
 - 3.2.2.4. Kontrola kvaliteta pomoćnih supstanci
 - 3.2.2.5. Kontrola kvaliteta gotovog lijeka
 - 3.2.2.6. Referentni standardi ili materijali
 - 3.2.2.7. Pakovanje gotovog lijeka
 - 3.2.2.8. Stabilnost gotovog lijeka

4. Modul 4: Izvještaji o pretkliničkim ispitivanjima

- 4.1. Format i prikaz
- 4.2. Sadržaj: osnovni principi i zahtjevi
 - 4.2.1. Farmakologija
 - 4.2.2. Farmakokinetika
 - 4.2.3. Toksikologija

5. Modul 5: Izvještaji o kliničkim ispitivanjima

- 5.1. Format i prikaz
- 5.2. Sadržaj: osnovni principi i zahtjevi
 - 5.2.1. Izvještaji o biofarmaceutskim ispitivanjima
 - 5.2.2. Izvještaji o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu
 - 5.2.3. Izvještaji o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima
 - 5.2.4. Izvještaji o farmakodinamskim ispitivanjima na ljudima
 - 5.2.5. Izvještaji o ispitivanjima efikasnosti i bezbjednosti
 - 5.2.5.1. Izvještaji o kontrolisanim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju
 - 5.2.5.2. Izvještaji o nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima, izvještaji o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja i ostali izvještaji o kliničkim ispitivanjima
 - 5.2.6. Izvještaji o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet
 - 5.2.7. Test liste i spisak podataka o pojedinim pacijentima

Dio II Posebne vrste zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek i dokumentacija

- 1. Ljekovi sa dobro poznatom medicinskom upotrebom
- 2. Suštinski slični lijekovi
- 3. Dodatni podaci traženi u posebnim situacijama
- 4. Biološki sličan lijek
- 5. Ljekovi koji sadrže fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci
- 6. Dokumentacija za izdavanje dozvole pod posebnim okolnostima
- 7. Mješoviti zahtjevi za izdavanje dozvole za lijek

Dio III Posebne grupe lijekova

- 1. Biološki lijekovi
 - 1.1. Ljekovi iz krvne plazme
 - 1.2. Vakcine
- 2. Radiofarmaceutici i prekursori
 - 2.1. Radiofarmaceutici;
 - 2.2. Radiofarmaceutski prekursori za potrebe radio-obilježavanja.
- 3. Homeopatski lijekovi
- 4. Biljni lijekovi
- 5. Ljekovi za liječenje rijetkih bolesti („orphan“ lijekovi)

Dio IV Ljekovi za naprednu terapiju

- 1. Uvod
- 2. Definicije
 - 2.1. Ljekovi za gensku terapiju
 - 2.2. Ljekovi za terapiju somatskim ćelijama.
- 3. Posebni zahtjevi koji se odnose na Modul 3
 - 3.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju
 - 3.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju
 - 3.2.1. Uvod: gotov proizvod, aktivna supstanca i polazni materijali

- 3.2.1.1. Ljekovi za gensku terapiju koji sadrže sekvence rekombinantne nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam(-e) ili virus(-e)
- 3.2.1.2. Ljekovi za gensku terapiju koji sadrže genetski modificirane ćelije
- 3.2.2. Posebni zahtjevi
- 3.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim ćelijama i lijekove dobijene tkivnim inženjeringom
 - 3.3.1. Uvod: gotov proizvod, aktivna supstanca i polazni materijali
 - 3.3.2. Posebni zahtjevi
 - 3.3.2.1. Polazni materijali
 - 3.3.2.2. Proizvodni proces
 - 3.3.2.3. Karakterizacija i strategija kontrole
 - 3.3.2.4. Pomoćne supstance
 - 3.3.2.5. Razvojna istraživanja
 - 3.3.2.6. Referentni materijali
 - 3.4. Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju koji sadrže medicinska sredstva
 - 3.4.1. Ljekovi za naprednu terapiju koji sadrže medicinska sredstva kako je propisano u članu 7 Regulative (EC) broj 1394/2007 Evropskog parlamenta i Savjeta o lijekovima za naprednu terapiju¹
 - 3.4.2. Kombinovani lijekovi za naprednu terapiju kako je definisano u članu 2 stav 1 tačka (d) Regulative (EC) broj 1394/2007
- 4. Posebni zahtjevi koji se odnose na Modul 4
 - 4.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju
 - 4.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju
 - 4.2.1. Farmakologija
 - 4.2.2. Farmakokinetika
 - 4.2.3. Toksikologija
 - 4.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim ćelijama i lijekove dobijene tkivnim inženjeringom
 - 4.3.1. Farmakologija
 - 4.3.2. Farmakokinetika
 - 4.3.3. Toksikologija
- 5. Posebni zahtjevi koji se odnose na Modul 5
 - 5.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju
 - 5.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju
 - 5.2.1. Farmakokinetička ispitivanja na ljudima
 - 5.2.2. Farmakodinamska ispitivanja na ljudima
 - 5.2.3. Studije o bezbjednosti
 - 5.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim ćelijama
 - 5.3.1. Ljekovi za terapiju somatskim ćelijama u kojima je način djelovanja baziran na proizvodnji definisane aktivne biomolekule/biomolekula
 - 5.3.2. Biološka distribucija, postojanost i dugoročno usađivanje komponenti lijeka za terapiju somatskim ćelijama
 - 5.3.3. Studije o bezbjednosti
 - 5.4. Posebni zahtjevi za lijekove dobijene tkivnim inženjeringom
 - 5.4.1. Farmakokinetička ispitivanja
 - 5.4.2. Farmakodinamska ispitivanja
 - 5.4.3. Studije o bezbjednosti

¹ OJL 324, 10.12.2007, p. 121–137

Uvod i opšti principi

- 1) Podaci i dokumentacija koji se prilažu uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek u skladu sa članom 34 Zakona, podnose se u skladu sa zahtjevima koji su propisani ovim pravilnikom i smjernicama koje je objavila Evropska Komisija u Pravilima za lijekove u Evropskoj uniji, volumenu 2 B, Obavještenje za podnosiocima zahtjeva, Ljekovi za humanu upotrebu, Izgled i sadržaj dokumentacije, Opšti tehnički dokument – CTD (*The rules governing medicinal products in the European Community, Volume 2 B, Notice to applicants, Medicinal products for human use, Presentation and content of the dossier, Common Technical Document (CTD)*).
- 2) Podaci i dokumentacija se podnose u pet modula: Modul 1 koji sadrži posebne administrativne podatke koje zahtijeva Evropska unija; Modul 2 sadrži sažetak o kvalitetu, sažetak dokumentacije o pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima, Modul 3 sadrži hemijske, farmaceutske i biološke podatke, Modul 4 sadrži pretkliničke izvještaje, dok Modul 5 sadrži izvještaje kliničkih studija. Ova dokumentacija prilaže se u jednakom formatu za sve ICH² regije (Evropska unija, Sjedinjene Američke Države, Japan). Ovih pet Modula podnose se strogo u skladu sa formatom, sadržajem i sistemom brožčanog označavanja detaljno opisanom u volumenu 2 B naprijed navedenog obavještenja podnosiocima zahtjeva.
- 3) Izgled CTD-a primjenljiv je na sve vrste zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek bez obzira na postupak koji se primjenjuje (tj. centralizovani, međusobno priznavanje ili nacionalni) i da li se bazira na potpunom ili skraćenom postupku. Takođe je primjenljiv na sve vrste lijekova, uključujući nove hemijske supstance (*new chemical entities, NCE*), radiofarmaceutike, derivate krvne plazme, vakcine, biljne lijekove itd.
- 4) Prilikom pripreme dokumentacije za izdavanje dozvole za lijek, podnosioci su takođe dužni da vode računa o naučnim smjernicama koje se odnose na kvalitet, bezbjednost primjene i efikasnost lijekova namijenjenih za upotrebu u humanoj medicini koje je usvojio Komitet za humane lijekove (*CHMP*) i objavila Evropska agencija za lijekove (*EMA*) i druge smjernice Evropske unije koje se odnose na lijekove, a objavila ih je Evropska Komisija u različitim volumenima Pravila kojima se uređuju lijekovi u Evropskoj uniji.
- 5) Na dio dokumentacije koji se odnosi na kvalitet (hemijska, farmaceutska i biološka) primjenjuju se sve monografije uključujući opšte monografije i opšta poglavlja Evropske farmakopeje.
- 6) Postupak proizvodnje treba da bude usaglašen sa zahtjevima propisanim Direktivom (EU) 2017/1572 o utvrđivanju načela i smjernica Dobre proizvođačke prakse za lijekove namijenjene za humanu upotrebu (*GMP*)³ i načelima i smjernicama Dobre proizvođačke prakse, koje je objavila Komisija u Pravilima za lijekove u Evropskoj zajednici, Volumen 4.
- 7) Dokumentacija treba da sadrži sve podatke bitne za procjenu određenog lijeka, bez obzira na to jesu li povoljni ili nepovoljni za taj lijek. Naročito, potrebno je navesti sve bitne pojedinosti o bilo kakvom nepotpunom ili nedovršenom farmakološko-toksikološkom ili kliničkom testiranju ili ispitivanju koje se odnosi na lijek i/ili završenim ispitivanjima koja se odnose na terapijske indikacije koje nijesu obuhvaćene predmetnim zahtjevom.

² Internacionalna konferencija za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za registraciju lijekova za upotrebu u humanoj medicini (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*).

³ OJ L 238, 16/09/2017, p. 44–50

- 8) Sva klinička ispitivanja, koja se sprovode u Evropskoj uniji, treba da budu u skladu sa propisanim uslovima Regulative (EU) No 536/2014 Evropskog parlamenta i Savjeta o sprovođenju kliničkih ispitivanja lijekova namijenjenih za humanu upotrebu⁴. Vodeći računa o tome prilikom procjene dokumentacije, klinička ispitivanja sprovedena izvan Evropske unije, a koja se odnose na lijekove namijenjene za upotrebu u Evropskoj zajednici, moraju se dizajnirati, sprovoditi i iz njih izvještavati u skladu sa etičkim principima i principima dobre kliničke prakse, bazirano na principima jednakim odredbama Regulative (EU) No 536/2014. Treba da se sprovode u skladu sa etičkim principima koja su sadržana, na primjer, u Helsinškoj deklaraciji.
- 9) Pretkliničke (farmakološko-toksikološke) studije se sprovode u skladu s odredbama Dobre laboratorijske prakse propisane u Direktivama Evropskog parlamenta i Savjeta 2004/10/EC o usklađivanju zakona i drugih propisa koji se odnose na primjenu principa Dobre laboratorijske prakse i procjene njihove primjene u ispitivanju hemijskih supstanci⁵ i 2004/9/EC o inspekciji i provjeri Dobre laboratorijske prakse (GLP)⁶.
- 10) Države članice takođe su dužne da osiguraju da se svi testovi na životinjama sprovode u skladu sa Direktivom Evropskog parlamenta i Savjeta 2010/63/EU o zaštiti životinja za eksperimentalne i druge naučne svrhe⁷.
- 11) Sa ciljem praćenja procjene koristi i rizika, sve nove informacije koje nijesu sadržane u inicijalnom zahtjevu za izdavanje dozvole za lijek i sve informacije o farmakovigilanci treba dostaviti Institutu. Po izdavanju dozvole za stavljanje lijeka u promet, svaka promjena podataka u dokumentaciji dostavlja se nadležnim tijelima u skladu sa propisanim uslovima Regulative Evropske Komisije broj 1234/2008⁸ o procjeni varijacija dozvole za lijek za humane lijekove, ako je primjenjivo, u skladu sa nacionalnim odredbama kao i uslovima iz Volumena 9 važećeg izdanja Pravila Komisije za lijekove u Evropskoj uniji.

Ovaj Prilog podijeljen je na četiri različita dijela:

- Dio I opisuje format zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek, sažetak karakteristika lijeka, obilježavanje, uputstvo za lijek i zahtjeve za izgled standardne dokumentacije (Moduli 1 do 5).
- Dio II sadrži ograničenja kod „Posebnih zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek“, tj. u slučaju zahtjeva za lijekove sa dobro poznatom medicinskom upotrebom, suštinski sličnih lijekova, novih kombinacija poznatih supstanci, biološki sličnih lijekova, zahtjeva za dozvolu pod posebnim okolnostima i zahtjeva sa mješovitim podacima (djelimično bibliografska, a djelimično sopstvena ispitivanja).
- Dio III bavi se „Uslovima za posebne vrste zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek“ za biološke lijekove (Dokumentacija o plazmi - Plasma Master File; dokumentacija o antigenu vakcine - Vaccine Antigen Master File), radiofarmaceutike, homeopatske lijekove, biljne lijekove i lijekove za rijetke i teške bolesti.

⁴ OJL 158, 27.5.2014, p. 1–76

⁵ OJL 50, 20.2.2004, p. 44–59

⁶ OJL 50, 20.2.2004, p. 28–43

⁷ OJL 276, 20.10.2010, p. 33–79

⁸ OJL 334, 12/12/2008, p. 7–24

- Dio IV obrađuje „Ljekove za naprednu terapiju“ i odnosi se na posebne zahtjeve za lijekove za gensku terapiju (koja koristi sistem ljudskih autolognih ili alogenih ćelija, ili ksenogenični sistem) i lijekove za ćelijsku terapiju, ljudskog ili životinjskog porijekla, te lijekove za ksenogeničnu transplantaciju.

DIO I

ZAHTJEVI ZA STANDARDIZOVANI DOSIJE ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK

MODUL 1: ADMINISTRATIVNI PODACI

1.1. Sadržaj

Potrebno je priložiti cjelokupni pregled sadržaja dokumentacije za izdavanje dozvole za lijek iz Modula 1 do 5.

1.2. Obrazac zahtjeva

Navodi se naziv lijeka za koji se podnosi zahtjev za izdavanje dozvole i naziv(i) aktivne/ih supstance(i), zajedno sa farmaceutskim oblikom, putom primjene, jačinom i konačnom vrstom i veličinom pakovanja.

Navodi se naziv i adresa podnosioca zahtjeva zajedno sa nazivom i adresom proizvođača i mjesta proizvodnje uključenih u različite faze proizvodnje (uključujući proizvođača gotovog lijeka i proizvođača/e aktivne/ih supstance) i, gdje je primjenljivo, naziv i adresu uvoznika.

Podnosilac zahtjeva navodi vrstu zahtjeva i koji su uzorci priloženi, ukoliko jesu.

U Prilogu administrativnih podataka prilažu se kopije dozvole za proizvodnju u skladu sa Zakonom, zajedno sa listom država u kojima je izdata dozvola za lijek, kopijama svih sažetaka karakteristika lijeka koje su odobrile države članice Evropske unije i listom država u kojima je podniet zahtjev za izdavanje dozvole za lijek.

Prema obrascu zahtjeva, podnosioci su dužni navesti, između ostalog, pojedinosti o lijeku za koji se podnosi zahtjev, zakonski osnov zahtjeva, predloženog nosioca dozvole za lijek i proizvođača/e, podatke o *orphan* dezinaciji lijeka, naučni savjet i program razvoja lijeka za pedijatrijsku upotrebu.

1.3. Sažetak karakteristika lijeka, obilježavanje i uputstvo za lijek

1.3.1. Sažetak karakteristika lijeka

Podnosilac zahtjeva predlaže sažetak karakteristika lijeka, u skladu sa Zakonom i ovim pravilnikom.

1.3.2. Obilježavanje i uputstvo za lijek

Navode se prijedlozi tekstova za unutrašnje i spolnje pakovanje kao i za uputstvo za lijek. Oni treba da budu u skladu sa Zakonom i ovim pravilnikom.

1.3.3. Nacrti pakovanja (*mock-up*) i uzorci

Podnosilac zahtjeva dužan je da priloži uzorak i/ili nacrt unutrašnjeg i spoljašnjeg pakovanja, obilježavanje i uputstva za lijek za predmetni lijek.

1.3.4. Sažeci karakteristika lijeka koji su već odobreni u državama članicama Evropske unije

- 1.3.5. Kao prilog administrativnim podacima zahtjeva prilažu se kopije svih sažetaka karakteristika lijeka koji su odobreni u državama članicama, gdje je to primjenljivo, i spisak zemalja u kojima je zahtjev za izdavanje dozvole za lijek podniet.

1.4. Podaci o ekspertima

Eksperti treba da daju iscrpne izvještaje o svojim zapažanjima u vezi sa dokumentacijom i podacima koji čine dosije za izdavanje dozvole za lijek, a naročito na osnovu Modula 3, 4 i 5 (hemijska, farmaceutska i biološka dokumentacija, pretklinička, odnosno klinička dokumentacija). Eksperti su dužni da obrade kritične tačke koje se odnose na kvalitet lijeka i istraživanja sprovedena na životinjama i ljudima i iznesu sve podatke bitne za procjenu.

Ovi zahtjevi ispunjavaju se davanjem izvještaja eksperata o kvalitetu, pretkliničkim ispitivanjima (podataka iz ispitivanja sprovedenih na životinjama) i kliničkim ispitivanjima, koji će biti dio Modula 2 dokumentacije za izdavanje dozvole za lijek. Modul 1 uključuje izjavu potpisanu od strane eksperta, zajedno sa kratko navedenim podacima o njihovom obrazovanju, usavršavanju i stručnom iskustvu. Eksperti treba da posjeduju odgovarajuće tehničke ili profesionalne kvalifikacije. Potrebno je navesti i vrstu profesionalnog odnosa između eksperata i podnosioca zahtjeva.

1.5. Posebni uslovi za različite vrste zahtjeva

Posebni uslovi za različite vrste zahtjeva obrađeni su u Dijelu II ovog Priloga.

1.6. Procjena rizika za životnu sredinu

Gdje je to primjenljivo, dokumentacija za izdavanje dozvole za lijek uključuje procjenu rizika za životnu sredinu koja sadrži pregled mogućih rizika koje bi korišćenje i/ili odlaganje određenog lijeka moglo predstavljati za životnu sredinu i prijedloge za odgovarajući način obilježavanja. Potrebno je voditi računa o rizicima za životnu sredinu koji su vezani za puštanje određenih lijekova koji sadrže, ili se sastoje od GMO-a (genetski modifikovani organizmi) uzimajući u obzir član 2 Direktive 2001/18/EC Evropskog parlamenta i Savjeta Evropske unije od 12 marta 2001. godine o namjernom puštanju genetski modifikovanih organizama u životnu sredinu i o stavljanju van snage Direktive Vijeća 90/220/EEC⁹.

Podaci koji se odnose na rizik za životnu sredinu navode se kao dodatak Modulu 1.

Ti podaci navode se u skladu s odredbama Direktive 2001/18/EC, vodeći računa o svim smjernicama koje je objavila Evropska Komisija vezano za primjenu navedene direktive.

Podaci se sastoje od:

- 1) uvoda;
- 2) kopije pisanog pristanka/aka za namjerno puštanje GMO u životnu sredinu u istraživačke i razvojne svrhe u skladu sa Dijelom B Direktive 2001/18/EC;
- 3) informacija koje propisuju Prilozi II do IV Direktive 2001/18/EC, uključujući metode detekcije i identifikacije kao i jedinstvenu oznaku GMO, te sve dodatne podatke o GMO ili proizvodu bitnom za procjenu rizika za životnu sredinu;
- 4) izvještaja o procjeni rizika za životnu sredinu (*Environment risk assessment* - ERA) pripremljenog na osnovu podataka navedenih u Prilozima III i IV Direktive 2001/18/EC i u skladu sa Prilogom II Direktive 2001/18/EC;

⁹ OJ L 106, 17.4.2001, p. 1–39

- 5) vodeći računa o gore navedenim podacima i ERA, zaključak kojim se predlaže odgovarajući plan upravljanja rizicima koji uključuje, s obzirom na predmetni GMO i sam lijek, plan praćenja nakon stavljanja u promet i identifikovanje svih posebnih pojedinosti koje je nužno uključiti u sažetak karakteristika lijeka, obilježavanje i uputstvo za lijek;
- 6) odgovarajuće mjere informisanja javnosti.

Potrebno je uključiti i potpis autora sa datumom, podatke o njegovom obrazovanju, stručnom usavršavanju i iskustvu, te izjavu o odnosu autora i podnosioca zahtjeva.

2. MODUL 2: SAŽECI

Ovaj Modul sadrži sažetke hemijskih, farmaceutskih i bioloških podataka, podataka o pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima prikazanih u Modulima 3, 4 i 5 dosijea za izdavanje dozvole za lijek, i sažete ekspertске izvještaje/preglede iz člana 9 ovog pravilnika.

Sažeci obrađuju i analiziraju kritične tačke. Navode se činjenični sažeci uključujući tabelarne prikaze. Ti izvještaji sadrže vezu sa tabelarnim prikazima ili sa podacima sadržanim u glavnoj dokumentaciji Modula 3 (hemijska, farmaceutska i biološka dokumentacija), Modula 4 (pretklinička dokumentacija) i Modula 5 (klinička dokumentacija).

Podaci sadržani u Modulu 2 navode se u skladu sa formatom, sadržajem i sistemom brojanog označavanja opisanim u Volumenu 2 Obavještenja podnosiocima zahtjeva. Pregledi i sažeci treba da budu u skladu sa sljedećim osnovnim principima i zahtjevima:

2.1. Cjeloviti pregled sadržaja

U Modulu 2 navodi se popis sadržaja naučne dokumentacije priložene u Modulima 2 do 5.

2.2. Uvod

Navode se podaci o farmakološkoj grupi, načinu djelovanja i predloženoj kliničkoj primjeni lijeka za koji se traži dozvola za stavljanje u promet.

2.3. Izvještaj eksperta o kvalitetu

Izvještaj eksperata o kvalitetu sadrži pregled podataka vezanih za hemijske, farmaceutske i biološke podatke.

Treba naglasiti ključne kritične parametre i pitanja u vezi se kvalitetom i dati obrazloženja u slučajevima nepridržavanja odgovarajućih smjernica. Ovaj dokument slijedi sadržaj i koncepciju odgovarajućih opširnih podataka iz Modula 3.

2.4. Izvještaj eksperta o pretkliničkoj dokumentaciji

Potrebno je priložiti sveobuhvatnu i kritičku procjenu pretkliničke evaluacije lijeka na životinjama/*in vitro*. To uključuje diskusiju i obrazloženje strategije korišćene pri ispitivanju i odstupanja od odgovarajućih smjernica.

Potrebno je priložiti procjenu nečistoća i razgradnih proizvoda, zajedno sa njihovim mogućim farmakološkim i toksikološkim efektima, osim u slučaju bioloških lijekova. Treba razmotriti posljedice bilo kakvih razlika u hiralnosti, hemijskom obliku i profilu nečistoća između supstance korišćene u pretkliničkim ispitivanjima i lijeka koji je namijenjen za promet.

Za biološke lijekove, procjenjuje se uporedivost materijala korišćenih u pretkliničkim ispitivanjima, kliničkim ispitivanjima i lijeka namijenjenog za promet.

Sve nove pomoćne supstance podliježu posebnoj procjeni bezbjednosti primjene.

Karakteristike lijeka se definišu u skladu sa rezultatima pretkliničkih ispitivanja i razmatraju moguće posljedice nalaza na bezbjednost primjene lijeka u namijenjenoj kliničkoj upotrebi kod ljudi.

2.5. Izvještaj eksperta o kliničkoj dokumentaciji

Svrha izvještaja o kliničkoj dokumentaciji je kritička analiza kliničkih podataka iz sažetka dokumentacije o kliničkim ispitivanjima i Modula 5. Potrebno je objasniti pristup kliničkom razvoju lijeka, uključujući dizajn ispitivanja, odluke vezane za ispitivanja i sprovođenje ispitivanja.

Potrebno je dati kratak pregled kliničkih nalaza, uključujući značajna ograničenja, kao i procjenu koristi i rizika koja je zasnovana na zaključcima kliničkih ispitivanja. Takođe treba protumačiti način na koji nalazi o efikasnosti i bezbjednosti podupiru predloženu dozu i ciljane indikacije, kao i procjenu na koji način će sažetak karakteristika lijeka i drugi pristupi optimizirati koristi i upravljati rizicima.

Potrebno je objasniti pitanja efikasnosti ili bezbjednosti uočena tokom razvoja lijeka, kao i neriješena pitanja.

2.6. Sažetak dokumentacije o pretkliničkim ispitivanjima

Rezultati farmakoloških, farmakokinetičkih i toksikoloških ispitivanja sprovedenih na životinjama/*in vitro* navode se kao činjenični pisani i tabelarni sažeci, sljedećim redom:

- 1) Uvod;
- 2) Sažetak farmakoloških podataka;
- 3) Tabelarni prikaz sažetka farmakoloških podataka;
- 4) Sažetak farmakokinetičkih podataka,
- 5) Tabelarni prikaz sažetka farmakokinetičkih podataka;
- 6) Sažetak toksikoloških podataka,
- 7) Tabelarni prikaz sažetka toksikoloških podataka.

2.7. Sažetak dokumentacije o kliničkim ispitivanjima

Navodi se iscrpni činjenični sažetak kliničkih podataka o lijeku uključenih u Modul 5. To obuhvata rezultate svih biofarmaceutskih ispitivanja, kliničkih farmakoloških ispitivanja, te ispitivanja kliničke efikasnosti i bezbjednosti. Potrebno je uključiti sažetke pojedinačnih ispitivanja.

Kratki prikaz kliničkih podataka navodi se sljedećim redom:

- 1) Sažetak biofarmaceutskih ispitivanja i pripadajuće metode analize,
- 2) Sažetak ispitivanja kliničke farmakologije,
- 3) Sažetak o kliničkoj efikasnosti,
- 4) Sažetak o kliničkoj bezbjednosti,
- 5) Kratak sadržaj pojedinačnih ispitivanja.

3. Modul 3: Farmaceutski, hemijski i biološki podaci o lijekovima koji sadrže hemijske i/ili biološke aktivne supstance

3.1. Format i prikaz

Opšti sadržaj Modula 3 obuhvata sljedeće djelove:

- 1) sadržaj,
- 2) podaci,
- 3) aktivna supstanca.

Opšti podaci:

- 1) nomenklatura,
- 2) struktura,
- 3) osnovna svojstva.

Proizvodnja:

- 1) proizvođač(i),
- 2) opis proizvodnog postupka i procesne kontrole,
- 3) kontrola kvaliteta sirovina,
- 4) kontrola kritičnih faza i intermedijera,
- 5) validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka,
- 6) razvoj proizvodnog postupka.

Karakterizacija:

- 1) potvrda strukture i druge osobine,
- 2) nečistoće,
- 3) specifikacija,
- 4) analitičke metode,
- 5) validacija analitičkih metoda,
- 6) analiza serija,
- 7) potvrda specifikacije.

Referentni standardi ili materijali

Sistem zatvaranja kontejnera

Stabilnost:

- 1) sažetak i zaključci ispitivanja stabilnosti,
- 2) protokol i obaveze ispitivanja stabilnosti nakon dobijanja dozvole,
- 3) rezultati ispitivanja stabilnosti,

Gotov lijek

Opis i sastav lijeka

Razvoj lijeka

- 1) komponente lijeka,
- 2) aktivna supstanca,
- 3) pomoćne supstance,
- 4) lijek,
- 5) razvoj formulacije,
- 6) dodavanje aktivne supstance u višku,
- 7) fizičko-hemijska i biološka svojstva,
- 8) razvoj proizvodnog postupka,
- 9) sistem zatvaranja kontejnera,
- 10) mikrobiološka svojstva,
- 11) podaci o kompatibilnosti.

Proizvodnja:

- 1) proizvođač(i),
- 2) proizvodna formula,
- 3) opis proizvodnog postupka i procesne kontrole,
- 4) kontrola kritičnih faza i međuproizvoda,
- 5) validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka.

Kontrola kvaliteta pomoćnih supstanci:

- 1) specifikacija,
- 2) analitičke metode,
- 3) validacija analitičkih metoda,
- 4) potvrda specifikacije,
- 5) pomoćne supstance ljudskog ili životinjskog porijekla,
- 6) nove pomoćne supstance.

Kontrola gotovog lijeka:

- 1) specifikacije,
- 2) analitičke metode,

- 3) validacija analitičkih metoda,
- 4) analiza serija,
- 5) karakterizacija nečistoća,
- 6) potvrda specifikacije.

Referentni standardi ili materijali

Sistem zatvaranja kontejnera Stabilnost:

- 1) sažetak i zaključak ispitivanja stabilnosti,
- 2) protokol i obaveze ispitivanja stabilnosti nakon dobijanja dozvole,
- 3) rezultati ispitivanja stabilnosti,

Dodaci:

- 1) prostori i oprema (samo za biološke lijekove),
- 2) evaluacija bezbjednosti lijeka u vezi sa sporednim produktima,
- 3) pomoćne supstance,

Dodatne informacije Evropske zajednice:

- 1) shema procesa validacije proizvodnog postupka lijeka,
- 2) medicinska sredstva,
- 3) sertifikat/i o usaglašenosti sa Evropskom farmakopejom,
- 4) lijekovi koji sadrže ili u proizvodnom postupku koriste supstance životinjskog i/ili ljudskog porijekla (TSE procedura),

Literaturni podaci.

3.2. Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi

1) Hemijski, farmaceutski i biološki podaci koji se navode uključuju za aktivne supstance i za gotov lijek sve bitne podatke o: razvoju, postupku proizvodnje, karakterizaciji i svojstvima, zahtjeve i metode ispitivanja za kontrolu kvaliteta, stabilnost, kao i opis sastava i vrstu i veličinu pakovanja gotovog lijeka.

2) Navode se dvije glavne grupe podataka, one koje se odnose na aktivnu/e supstancu/e, odnosno one koje se odnose na gotov lijek.

3) Dodatno, ovaj Modul navodi detaljne podatke o polaznim materijalima i sirovinama korišćenim tokom proizvodnje aktivne/ih supstance/i i o pomoćnim supstancama koje su u sastavu gotovog lijeka.

4) Svi postupci i metode koje se koriste u proizvodnji i kontroli kvaliteta aktivne supstance i gotovog lijeka opisuju se sa dovoljno pojedinosti potrebnih za ponovno sprovođenje istih postupaka, koji se sprovode na zahtjev nadležnog tijela. Svi postupci ispitivanja moraju biti u skladu sa trenutnim naučnim dostignućima i trebaju biti validirani. Dostavljaju se i rezultati validacije. U slučaju analitičkih metoda uključenih u Evropsku farmakopeju, ovaj opis zamjenjuje se odgovarajućim detaljnim upućivanjem na monografiju/e i opšte/a poglavlje/a.

5) Monografije Evropske farmakopeje primjenljive su na sve supstance, preparate i farmaceutske oblike koji se tamo navode. Što se tiče drugih supstanci, svaka država članica može zahtijevati primjenu zahtjeva nacionalne farmakopeje.

Ipak, ako se radi o supstanci iz Evropske farmakopeje ili iz farmakopeje države članice proizvedenoj postupkom prema kom zaostaju nečistoće koje se ne mogu provjeriti prema monografiji, potrebno je navesti te nečistoće i njihove najviše dopuštene granice kao i opis odgovarajuće metode ispitivanja. U slučajevima kada specifikacija prema monografiji Evropske farmakopeje ili nacionalne farmakopeje neke države članice ne osigurava provjeru kvaliteta supstance, nadležna tijela mogu od

nosioca dozvole za lijek zahtijevati adekvatnije specifikacije. Nadležna tijela obavještavaju o tome tijela nadležna za tu farmakopeju. Nosilac dozvole za stavljanje u promet dostavlja tijelima nadležnim za tu farmakopeju pojedinosti navodnih nedostataka i dodatne uvedene zahtjeve.

U slučaju analitičkih metoda uključenih u Evropsku farmakopeju, umjesto opisa potrebno je u svakom odgovarajućem dijelu uputiti na monografiju/e i opšte/a poglavlje/a.

6) Ako polazni materijali i sirovine, aktivne supstance ili pomoćne supstance nisu opisane ni u Evropskoj farmakopeji ni u farmakopeji države članice, može se prihvatiti usklađenost sa monografijom farmakopeje neke treće zemlje. U takvim slučajevima, podnosilac zahtjeva prilaže kopiju monografije zajedno sa podacima o validaciji analitičkih metoda sadržanih u monografiji i prevodom, gdje je to primjenljivo.

7) Ako je aktivna supstanca i/ili sirovina, odnosno polazni materijal ili pomoćna supstanca obuhvaćena monografijom Evropske farmakopeje, podnosilac zahtjeva može zahtijevati izdavanje sertifikata o usaglašenosti sa monografijom Evropske farmakopeje, koji se, ako je izdat od strane Evropskog direktorata za kvalitet lijekova (EDQM), prilaže u odgovarajućem dijelu ovog Modula. Smatra se da sertifikat o usaglašenosti sa monografijom Evropske farmakopeje zamjenjuje odgovarajuće podatke iz odgovarajućih djelova opisanih u ovom Modulu. Proizvođač daje pisanu izjavu podnosiocu zahtjeva da proizvodni postupak nije mijenjan od izdavanja sertifikata o usaglašenosti od strane Evropskog direktorata za kvalitet lijekova.

8) U slučaju potpuno definisane aktivne supstance, proizvođač aktivne supstance ili podnosilac zahtjeva mogu organizovati da

- detaljan opis proizvodnog postupka,
- kontrolu kvaliteta tokom proizvodnje, i
- validaciju proizvodnog postupka

proizvođač aktivne supstance dostavi u zasebnom dokumentu direktno Agenciji, kao Dosije o aktivnoj supstanci (ASMF).

U ovom slučaju proizvođač je, ipak, dužan podnosiocu zahtjeva da dostavi sve podatke, koji mogu da mu budu neophodni da bi preuzeo odgovornost za lijek. Proizvođač pisanim putem potvrđuje podnosiocu zahtjeva da će osigurati ujednačen kvalitet svih proizvedenih serija i neće mijenjati proizvodni postupak niti specifikacije bez prethodnog obavještenja podnosioca zahtjeva. Dokumenti i podaci o takvoj izmjeni dostavljaju se Institutu; isti dokumenti i podaci takođe se dostavljaju podnosiocu zahtjeva ako se odnose na otvoreni dio Dosijea o aktivnoj supstanci.

9) Posebne mjere vezane za sprječavanje prenosa životinjske spongiformne encefalopatije (supstance porijeklom od preživala): u svakoj fazi procesa proizvodnje, podnosilac zahtjeva mora dokazati usaglašenost korišćenih materijala sa Uputstvima o smanjivanju rizika prenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i sa njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u Službenom listu Evropske unije. Usaglašenost sa navedenim Uputstvima može se dokazati ili dostavljanjem, po mogućnosti, sertifikata o usaglašenosti sa odgovarajućom monografijom Evropske farmakopeje koju je izdao Evropski direktorat za kvalitet lijekova (EDQM) ili dostavljanjem naučnih podataka koji služe kao dokaz te usaglašenosti.

10) Za sporedne agense, navode se informacije o procjeni rizika s obzirom na moguću kontaminaciju sa stranim agensima, bilo da su nevirusnog ili virusnog porijekla, kako je propisano odgovarajućim smjernicama, kao i odgovarajućom opštom monografijom i opštim poglavljem Evropske farmakopeje.

11) Ako se u nekoj fazi procesa proizvodnje i kontrole kvaliteta lijeka koristi posebna aparatura ili oprema, ona treba da bude detaljno opisana.

12) Ako je u skladu sa članom 1 stav 8 drugi podstav ili članom 1 stav 9 drugi podstav Regulative (EU) 2017/745 Evropskog parlamenta i Vijeća¹⁰ proizvod regulisan u skladu sa Zakonom i ovim pravilnikom, dokumentacija za izdavanje dozvole za lijek uključuje, po potrebi, rezultate ocjenjivanja usaglašenosti dijela proizvoda sa relevantnim opštim zahtjevima za sigurnost i performanse propisanim Aneksom I te Regulative (koji je prenijetu u Pravilnik o osnovnim zahtjevima za medicinska sredstva („Službeni list CG“, broj 8/24), koji su sadržani u proizvođačevoj EU izjavi o usaglašenosti ili relevantnom sertifikatu koji je izdalo tijelo za ocjenjivanje usaglašenosti, a koja je omogućila proizvođaču da stavi CE znak na medicinsko sredstvo.

Ako dokumentacija ne obuhvata rezultate ocjenjivanja usaglašenosti i ako je za ocjenjivanje usaglašenosti medicinskog sredstva, ako se ono upotrebljava posebno, potrebno učestvovanje tijela za ocjenjivanje usaglašenosti u skladu sa Regulativom (EU) 2017/745, tijelo zahtijeva od podnosioca zahtjeva da iznese svoje mišljenje o usaglašenosti dijela medicinskog sredstva sa relevantnim opštim zahtjevima za sigurnosti i performanse koji su propisani Aneksom I te Regulative, a koje izdaje tijelo za ocjenjivanje usaglašenosti određeno u skladu sa tom Regulativom za predmetni tip medicinskog sredstva.

3.2.1. **Aktivna/e supstanca(e)**

3.2.1.1. **Opšti podaci i podaci o polaznim materijalima i sirovinama**

1) Navode se podaci o nomenklaturi aktivne supstance, uključujući preporučeni internacionalni nezaštićeni naziv (INN), naziv iz Evropske farmakopeje ako postoji, hemijski/e naziv(e).

Navodi se strukturna formula, uključujući podatke o relativnoj i apsolutnoj stereochemiji, molekulska formula i relativna molekulska masa. Za biotehnoške lijekove, navodi se shematski slijed aminokiselina i relativna molekulska masa.

Obezbjeđuje se spisak fizičko-hemijskih i drugih bitnih karakteristika aktivne supstance, uključujući podatke o biološkoj aktivnosti za biološke lijekove.

2) U smislu ovog Priloga, polaznim materijalima smatraju se sve supstance iz kojih se proizvodi ili ekstrahuje aktivna supstanca.

Za biološke lijekove, polaznim materijalima smatraju se sve supstance biološkog porijekla, poput mikroorganizama, organa i tkiva biljnog ili životinjskog porijekla, ćelije ili tečnosti (uključujući krv ili plazmu) ljudskog ili životinjskog porijekla, te biotehnoške ćelijske tvorevine (ćelijski supstrati, rekombinantni ili ne, uključujući primarne ćelije).

Biološki lijek je lijek čija je aktivna supstanca biološkog porijekla. Supstanca biološkog porijekla je supstanca proizvedena ili ekstrahovana iz biološkog izvora, koja za svoju karakterizaciju i utvrđivanje svog kvaliteta zahtijeva kombinaciju fizičko-hemijsko-bioloških ispitivanja, zajedno sa procesom proizvodnje i njegovom kontrolom. Sljedeći lijekovi smatraju se biološkim lijekovima: imunološki lijekovi i lijekovi dobijeni iz ljudske krvi i ljudske plazme, u skladu sa članom 1 stav 4 i 10 Direktive 2001/83; lijekovi obuhvaćeni dijelom A Priloga Regulative (EEC) broj 2309/93; lijekovi za naprednu terapiju definisani Dijelom IV ovog Priloga.

¹⁰ OJ L 117, 5.5.2017, p. 1–175

Sve druge supstance koje se koriste u proizvodnji ili ekstrakciji aktivne(-ih) supstance ali iz koje se aktivna supstanca ne dobija direktno, poput reagensa, hranljivih podloga, fetalni goveđi serum, aditivi, te puferi za hromatografiju itd. smatraju se sirovinama.

3.2.1.2. **Proces proizvodnje aktivne/ih supstance/i**

1) Opis postupka proizvodnje aktivne supstance obavezuje podnosioca zahtjeva na proizvodnju aktivne supstance. Da bi se na odgovarajući način opisao proces proizvodnje i procesna kontrola, potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke u skladu sa smjericama koje je objavila EMA.

2) Treba da se dostavi spisak svih supstanci potrebnih za proizvodnju aktivne supstance, navodeći gdje se u procesu koristi koja supstanca. Navode se i podaci o kvalitetu i provjeri kvaliteta tih supstanci. Dostavljaju se informacije kojima se dokazuje da supstance ispunjavaju standarde za njihovu predviđenu upotrebu.

Navodi se spisak sirovina uključujući podatke o njihovom kvalitetu i kontroli kvaliteta.

Treba da se navede naziv, adresa i odgovornosti svakog proizvođača, uključujući ugovorne proizvođače, kao i svako predloženo mjesto proizvodnje ili pogon uključen u proizvodnju i kontrolu kvaliteta.

3) Na biološke lijekove primjenjuju se sljedeći dodatni zahtjevi:

Opisuje se i dokumentuje porijeklo i istorijat polaznih materijala.

Što se tiče posebnih mjera za sprječavanje prenosa životinjske spongiformne encefalopatije, podnosilac zahtjeva mora dokazati da je aktivna supstanca u skladu sa uputstvima o smanjivanju rizika prenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i sa njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Evropska komisija u Službenom listu Evropske unije.

Pri korišćenju banaka ćelija, potrebno je dokazati da se karakteristike ćelija koje se koriste u proizvodnji i nakon nje, nisu izmijenile.

Sjemenski sojevi, banke ćelija, pulovi seruma ili plazme i druge supstance biološkog porijekla i, kada god je moguće, supstance iz kojih su ove dobijene, ispituju se na prisutnost sporednih agenasa.

Ako je prisutnost potencijalno patogenih sporednih agenasa neizbježna, odgovarajući materijali mogu se koristiti samo ako dalja obrada obezbjeđuje njihovo uklanjanje i/ili inaktivaciju, što treba validirati.

Kada god je moguće, proizvodnja vakcina treba da se zasniva na sistemu serija sjemenskih sojeva i na provjerenim bankama ćelija. Kod bakterijskih i virusnih vakcina karakteristike zaraznih agenasa treba dokazati na sjemenskim sojevima. Dodatno, za žive vakcine atenuacijske karakteristike dokazuju se na sjemenskim sojevima; ako taj dokaz nije dovoljan, atenuacijske karakteristike treba dokazati u fazi proizvodnje.

Za lijekove koji se dobijaju od ljudske krvi ili plazme, potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke o porijeklu, kriterijumima i postupcima prikupljanja, prevozu i skladištenju polaznih materijala u skladu s odredbama Dijela III ovog Priloga.

Opisuje se proizvodni pogoni i oprema.

4) Na odgovarajući način se obezbjeđuju ispitivanja i kriterijumi prihvatljivosti koji se primjenjuju na svakom kritičnom koraku proizvodnje, kao i podaci o kvalitetu i kontroli intermedijera te validaciji i/ili evaluaciji procesa proizvodnje.

5) Ako je prisutnost potencijalno patogenih sporednih agenasa neizbježna, odgovarajući materijali se koriste samo ako dalja obrada obezbjeđuje njihovo uklanjanje i/ili inaktivaciju, što se validira i prilaže u dijelu dokumentacije o procjeni bezbjednosti od kontaminacije virusima.

6) Navodi se opis i obrazloženje značajnih izmjena procesa proizvodnje tokom razvoja i/ili izmjene mjesta proizvodnje aktivne supstance.

3.2.1.3. **Karakterizacija aktivne/ih supstance/i**

Potrebno je priložiti podatke o strukturi i drugim svojstvima aktivne/ih supstance/i.

Potrebno je priložiti podatke o potvrdi strukture aktivne/ih supstance/i pomoću fizičko-hemijskih i/ili imunohemijskih i/ili bioloških metoda, kao i podatke o nečistoćama.

3.2.1.4. **Kontrola kvaliteta aktivne/ih supstance/i**

Navode se detaljni podaci o specifikacijama koje se koriste u rutinskoj kontroli aktivne/ih supstance/i, obrazlaže odabir specifikacija i opis analitičkih metoda i podaci o validaciji analitičkih metoda.

Prilažu se rezultati analize pojedinih serija proizvedenih tokom razvoja.

3.2.1.5. **Referentni standardi ili materijali**

Referentni standardi i materijali se identifikuju i detaljno opisuju. Ako je primjenjivo, treba koristiti hemijske i biološke referentne standarde iz Evropske farmakopeje.

3.2.1.6. **Primarno pakovanje aktivne supstance**

Prilaže se opis pakovanja i sistema zatvaranja i njihove specifikacije.

3.2.1.7. **Stabilnost aktivne/ih supstance/i**

1) Potrebno je dostaviti sažetak podataka o vrsti sprovedenih ispitivanja, korišćenim protokolima i rezultatima ispitivanja.

2) Detaljne rezultati ispitivanja stabilnosti, uključujući podatke o korišćenim analitičkim metodama i validacija ovih metoda prikazuju se u odgovarajućem formatu.

3) Prilaže se protokol o ispitivanju stabilnosti i izjavu o planiranim ispitivanjima stabilnosti nakon izdavanja dozvole za lijek.

3.2.2. **Gotov lijek**

3.2.2.1. **Opis i sastav gotovog lijeka**

Prilaže se opis gotovog lijeka i njegovog sastava. Navedeni podaci uključuju opis farmaceutskog oblika sa svim sastojcima gotovog lijeka, njihovom količinom u pojedinačnoj dozi, ulogom sastojaka i to za:

- 1) aktivne/ih supstance/i,
- 2) sastojke pomoćne supstance, kakva god bila njihova priroda ili korišćena količina, uključujući boje, konzervanse, adjuvanse, stabilizatore, zgušnjivače, emulgatore, arome i aromatske supstance itd.,

- 3) sastojke spoljašnjeg sloja lijeka namijenjenog da se proguta ili na drugi način primijeni kod pacijenta (tvrde kapsule, meke kapsule, rektalne kapsule, obložene tablete, film tablete, itd.),
- 4) ovi podaci se dopunjavaju svim relevantnim podacima vezanim za vrstu pakovanja i, gdje je to primjenljivo, načinu zatvaranja, uključujući podatke o medicinskim sredstvima pomoću kojih će se lijek koristiti ili primjenjivati i koji će se isporučivati sa lijekom.

„Uobičajena terminologija“ koja se koristi pri opisivanju sastojaka lijekova predstavlja:

- 1) za supstance koje su obuhvaćene Evropskom farmakopejom ili, nacionalnom farmakopejom jedne od država članica, navodi se naziv supstance iz zaglavlja dotične monografije, i referiše na odgovarajuću farmakopeju,
- 2) za druge supstance, navodi se internacionalni nezaštićeni naziv (INN) koje preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija, ili, ako to nije moguće, tačan naučni naziv; za supstance koje nemaju internacionalni nezaštićeni naziv ni tačan naučni naziv treba navesti porijeklo i postupak dobijanja, dopunjeno, gdje je to primjenljivo, drugim relevantnim podacima,
- 3) za boje, navodi se oznaka „E-“, koju im je dodijelila Direktiva 2009/35/EC Evropskog parlamenta i Savjeta o bojama koja se mogu dodavati lijekovima¹¹ i/ili Regulative (EC) broj 1333/2008 Evropskog parlamenta i Savjeta o aditivima u hrani¹².

Prilikom navođenja kvantitativnog sastava aktivne(ih) supstance u gotovom lijeku, neophodno je navesti, u zavisnosti od farmaceutskog oblika, masu ili broj jedinica biološke aktivnosti, bilo po dozi ili po jedinici mase ili volumena, za svaku aktivnu supstancu.

Za aktivne supstance prisutne u obliku jedinjenja ili derivata, mora se navesti njihova ukupna masa te, ako je potrebno i relevantno, masa aktivnog(-ih) dijela(-ova) molekula.

Za lijekove koji sadrže aktivnu supstancu, koja je predmet zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek po prvi put, kvantitativni sastav aktivne supstance koja dolazi u obliku soli ili hidrata, treba da se izražava sistemski kao masa aktivnog dijela molekule. Za sve naknadno odobrene lijekove, sa istom aktivnom supstancom, kvantitativni sastav treba da se izražava na isti način.

Za supstance koje se ne mogu molekularno definisati, koriste se jedinice biološke aktivnosti. Ako je internacionalna jedinica biološke aktivnosti definisana od strane Svjetske zdravstvene organizacije, potrebno je koristiti. Ako za tu supstancu nisu definisane internacionalne jedinice, biološka aktivnost se izražava na način da nedvosmisleno iskazuje aktivnost, uz upotrebu jedinica Evropske farmakopeje gdje je to primjenljivo.

3.2.2.2. Farmaceutski razvoj lijeka

Ovo poglavlje treba da bude posvećeno podacima o ispitivanjima tokom razvoja sprovedenim da se utvrdi da li su farmaceutski oblik, formulacija, proces proizvodnje, sistem zatvaranja pakovanja, mikrobiološka svojstva i uputstva za korišćenje lijeka odgovarajući za namijenjenu upotrebu lijeka, navedenu u dokumentaciji za izdavanje dozvole za lijek.

Ova ispitivanja odvojena su od rutinskih kontrola kvaliteta u skladu sa specifikacijom. Identifikuju se i opisuju kritični parametri formulacije i osobine procesa, koji mogu da utiču na reproduktivnost

¹¹ OJ L 109, 30/04/2009, p. 10–13

¹² OJ L 354, 31/12/2008, p. 16–33

proizvedenih serija, efikasnost lijeka i njegov kvalitet. Dodatni prateći podaci, po potrebi, upućuju na odgovarajuće djelove Modula 4 (izvještaji o pretkliničkim ispitivanjima) i Modula 5 (izvještaji o kliničkim ispitivanjima) dokumentacije za izdavanje dozvole za lijek

- 1) Dokumentuje se kompatibilnost aktivne i pomoćnih supstanci, kao i ključne fizičko-hemijske karakteristike aktivne supstance koje mogu da utiču i na efikasnost gotovog lijeka ili na međusobnu kompatibilnost različitih aktivnih supstanci u slučaju lijekova sa kombinacijom aktivnih supstanci.
- 2) Dokumentuje se izbor pomoćnih supstanci, posebno u odnosu na njihovu predviđenu funkciju i koncentraciju.
- 3) Prilažu se podaci o razvoju gotovog lijeka, uzimajući u obzir predloženi put primjene i upotrebe.
- 4) Dodavanje aktivne supstance u višku u formulaciji lijeka treba da bude opravdano.
- 5) Potrebno je obratiti pažnju i dokumentovati sve fizičko-hemijske i biološke parametre bitne za efikasnost gotovog lijeka.
- 6) Potrebno je priložiti podatke o izboru i optimizaciji proizvodnog postupka, kao i podatke o razlikama između proizvodnog(-ih) postup(a)ka korišćenog(-ih) za proizvodnju serija namijenjenih za klinička ispitivanja i postupka korišćenog za proizvodnju predloženog gotovog lijeka.
- 7) Dokumentuje se o prikladnost primarnog pakovanja za čuvanje, transport i upotrebu lijeka. Potrebno je uzeti u obzir moguću interakciju između lijeka i kontejnera.
- 8) Mikrobiološke osobine farmaceutskog oblika sa aspekta sterilnih i nesterilnih proizvoda i usaglašavaju se i dokumentuju na način propisan Evropskom farmakopejom.
- 9) Za potrebe prilaganja odgovarajućih podataka za obilježavanje lijeka, potrebno je dokumentovati kompatibilnosti gotovog lijeka sa rastvaračem za rekonstituciju ili sredstvima za doziranje.

3.2.2.3. **Proces proizvodnje gotovog lijeka**

- 1) Opis metoda proizvodnje koji se prilaže uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek u skladu sa članom 8 stav 3 tačka (d) Direktive 2001/83 priprema se na način koji će dati odgovarajući sinopsis prirode korišćenih postupaka.

U tu svrhu, opis obuhvata najmanje sljedeće:

- navode različitih faza proizvodnje, uključujući procesnu kontrolu i odgovarajuće kriterijume prihvatljivosti, tako da se može procijeniti da li bi korišćeni procesi proizvodnje mogli dovesti do neželjenih promjena sastojaka farmaceutskog oblika,
- u slučaju kontinuirane proizvodnje, sve detalje koji se odnose na mjere za obezbjeđivanje homogenosti gotovog lijeka,
- rezultate sprovedenih eksperimentalnih ispitivanja validacije procesa proizvodnje ako se koristi nestandardni proizvodni postupak ili je on kritičan za lijek,
- za sterilne lijekove, podatke o korišćenim postupcima sterilizacije i/ili aseptičnom postupku,
- detaljnu proizvodnu formulu.

Takođe je potrebno navesti naziv, adresu i ulogu u proizvodnji za sve proizvođače, uključujući ugovorne proizvođače, kao i spisak svih mjesta/pogona za proizvodnju i kontrolu kvaliteta.

2) Potrebno je uključiti podatke o kontroli međuproizvoda koja se sprovodi u fazama proizvodnog postupka, u svrhu osiguravanja postojanosti proizvodnog postupka.

Ova ispitivanja su neophodna za provjeru usaglašenosti gotovog lijeka sa njegovim sastavom, u slučaju da se koriste metode ispitivanja za gotov lijek koje ne uključuju određivanje sadržaja svih aktivnih supstanci (ili svih pomoćnih supstanci koje imaju iste zahtjeve kao za aktivnu supstancu).

Isto se primjenjuje za slučaj kada kontrola kvaliteta gotovog lijeka zavisi od ispitivanja koja se sprovode u procesnoj kontroli, posebno ako je lijek u osnovi definisan njegovim postupkom proizvodnje.

3) Potrebno je priložiti opis, dokumentaciju i rezultate validacionih studija za kritične faze ili kritične testove korišćene u procesu proizvodnje.

3.2.2.4. **Kontrola kvaliteta pomoćnih supstanci**

1) Potrebno je navesti sve materijale koje se koriste za proizvodnju pomoćne/i supstance/i, uz navođenje gdje se koji materijal koristi u procesu proizvodnje. Navode se i podaci o kvalitetu i kontroli kvaliteta tih materijala. Dodatno je potrebno priložiti podatke koji dokazuju da navedeni materijali zadovoljavaju odgovarajuće standarde za svoju predviđenu primjenu.

Boje moraju, u svim slučajevima, zadovoljavati uslove propisane Direktivom 2009/35/EC i/ili Regulativom 1333/2008. Uz to, boje moraju zadovoljavati kriterijume čistoće utvrđene u Regulativi broj 231/2012.

2) Za sve pomoćne supstance potrebno je priložiti specifikaciju i njenu potvrdu. Analitičke metode treba da su opisane i validirane.

3) Posebnu pažnju treba obratiti na pomoćne supstance ljudskog ili životinjskog porijekla.

Što se tiče posebnih mjera sprječavanja prenosa životinjske spongiformne encefalopatije, podnosilac zahtjeva mora i za pomoćne supstance dokazati da je lijek proizvedenu skladu sa uputstvima o smanjivanju opasnosti prenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i sa njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u Službenom listu Evropske unije.

Usaglašenost sa navedenim uputstvima može se dokazati ili dostavljanjem, po mogućnosti, sertifikata o usaglašenosti sa odgovarajućom monografijom o prenosu spongiformne encefalopatije Evropske farmakopeje, ili dostavljanjem naučnih podataka koji dokazuju tu usaglašenost.

4) Nove pomoćne supstance:

Za pomoćne supstance koje se koriste prvi put u lijeku ili za novi put primjene lijeka, potrebno je priložiti detaljne podatke o proizvodnji, karakterizaciji i kontroli kvaliteta, uz pozivanje na podatke o bezbjednosti primjene kako pretkliničke tako i kliničke, prema prethodno opisanom formatu za aktivnu supstancu.

Potrebno je dostaviti dokumentaciju sa detaljnim hemijskim, farmaceutskim i biološkim podacima. Ovi podaci navode se istim redoslijedom kao u poglavlju koje se odnosi na aktivnu(-e) supstancu(e) Modula 3.

Podaci o novim pomoćnim supstancama mogu se dostaviti kao zasebni dokument, u istom formatu opisanom u prethodnim odlomcima. Ako podnosilac zahtjeva nije ujedno i proizvođač nove pomoćne supstance, spomenuti zasebni dokument mora biti dostupan podnosiocu zahtjeva kako bi ga on mogao predati Institutu.

Dodatne podatke o ispitivanju toksičnosti novih pomoćnih supstanci treba da se prilože u dokumentaciji Modula 4.

Klinička ispitivanja trebaju da budu dio Modula 5.

3.2.2.5. **Kontrola kvaliteta gotovog lijeka**

U svrhu kontrole kvaliteta gotovog lijeka, proizvodnom serijom lijeka smatra se cjelina koju čine sve jedinice farmaceutskog oblika proizvedene od iste početne količine supstance koja je bila podvrgnuta istim uslovima proizvodnje i/ili sterilizacije, odnosno, u slučaju kontinuirane proizvodnje, ukupna količina lijeka proizvedena u određenom vremenskom periodu.

Osim ako je obrazloženo na odgovarajući način, najveće dozvoljeno odstupanje sadržaja aktivne supstance u gotovom lijeku može da bude $\pm 5\%$ u trenutku proizvodnje.

Potrebno je priložiti detaljne podatke o specifikacijama (za puštanje u promet i u roku trajanja), potvrdu specifikacija, opis analitičkih metoda i podatke o validaciji.

3.2.2.6. **Referentni standardi ili materijali**

Potrebno je identifikovati i detaljno opisati referentne materijale i standarde koji se koriste za kontrolu kvaliteta gotovog lijeka, ako nisu prethodno opisani u dijelu dokumentacije o aktivnoj supstanci.

3.2.2.7. **Pakovanje gotovog lijeka**

Potrebno je dostaviti opis unutrašnjeg pakovanja i načina zatvaranja, uključujući podatke za sve materijale koji dolaze u dodir sa lijekom te njihove specifikacije. Specifikacije moraju uključivati opis i identifikaciju. Prema potrebi prilažu se opis (sa validacijom) nefarmakopejskih metoda.

Za nefunkcionalne materijale spoljašnjeg pakovanja potrebno je priložiti samo kratak opis. Za funkcionalne materijale spoljašnjeg pakovanja, potrebno je priložiti i dodatne podatke.

3.2.2.8. **Stabilnost gotovog lijeka**

- 1) Potrebno je dostaviti sažetak podataka o vrsti sprovedenih studija stabilnosti, korišćenim protokolima i rezultatima ispitivanja;
- 2) Detaljne rezultate ispitivanja stabilnosti, uključujući podatke o analitičkim metodama korišćenim za dobijanje rezultata, te podatke o validaciji tih metoda treba priložiti u odgovarajućem formatu; za vakcine treba dostaviti podatke o kumulativnom ispitivanju stabilnosti, ako je primjenljivo;
- 3) Potrebno je dostaviti podatke o protokolu i planiranim ispitivanjima stabilnosti nakon izdavanja dozvole za lijek.

4. **MODUL 4: IZVJEŠTAJI O PRETKLINIČKIM ISPITIVANJIMA**

4.1. **Format i prikaz**

Opšti sadržaj Modula 4 obuhvata sljedeće dijelove:

- 1) sadržaj,
- 2) izvještaji o ispitivanjima,
- 3) farmakologija,

- primarna farmakodinamika,
- sekundarna farmakodinamika,
- farmakologija bezbjednosti primjene,
- farmakodinamske interakcije,
- 4) farmakokinetika,
- analitičke metode i izvještaji o validaciji,
- resorpcija,
- distribucija,
- metabolizam,
- izlučivanje,
- farmakokinetičke interakcije (pretkliničke),
- ostala farmakokinetička ispitivanja,
- 5) toksikologija,
- toksičnost pojedinačne doze,
- toksičnost ponovljenih doza,
- genotoksičnost,
- *in vitro*,
- *in vivo* (uključujući potporne toksikokinetičke procjene),
- kancerogenost,
- dugotrajna ispitivanja,
- kratkotrajna ili srednje duga ispitivanja,
- ostala ispitivanja,
- reproduktivna i razvojna toksičnost,
- plodnost i rani embrionalni razvoj,
- embrio-fetalni razvoj,
- prenatalni i postnatalni razvoj,
- ispitivanja u kojima se potomstvo (mladunčad) dozira i/ili dodatno prati,
- lokalna podnošljivost,
- ostala ispitivanja toksičnosti,
- antigenost,
- imunotoksičnost,
- mehanistička ispitivanja,
- zavisnost,
- metaboliti,
- čistoće,
- ostalo,
- literaturni podaci.

4.2. Sadržaj: osnovni principi i zahtjevi

Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće:

1. Farmakološka i toksikološka ispitivanja trebaju da pokažu:
 - 1) potencijalnu toksičnost lijeka i bilo koje opasne ili neželjene toksične efekte koji mogu nastati u predloženim uslovima primjene kod ljudi; to se procjenjuje u odnosu na predmetna patološka stanja;
 - 2) farmakološka svojstva lijeka, odnosno kvalitativni i kvantitativni aspekt predložene primjene kod ljudi. Svi rezultati ispitivanja trebaju da budu vjerodostojni i primjenljivi. Ako je odgovarajuće, treba upotrebiti matematičke i statističke postupke u planu eksperimentalnih metoda i u procjeni rezultata.

Pored toga, kliničarima je potrebno dati informacije o terapijskom i toksikološkom potencijalu lijeka.

2. Za biološke lijekove, kao što su imunološki lijekovi i lijekovi dobijeni iz ljudske krvi i plazme, zahtjevi ovog Modula mogu da budu prilagođeni pojedinačnom lijeku; stoga program potrebnih ispitivanja treba da obrazloži podnosilac zahtjeva.

Pri uspostavljanju programa ispitivanja treba uzeti u obzir sljedeće:

- 1) sva ispitivanja koja zahtijevaju ponovljenu primjenu lijeka dizajniraju se na način koji uzima u obzir moguću indukciju i interferenciju antitijela,
- 2) treba voditi računa o ispitivanju reproduktivne funkcije, embriofetalne i perinatalne toksičnosti, te mogućnosti mutagenog i kancerogenog djelovanja. Kada su ostale supstance koje nijesu aktivne supstance razlog neželjenih pojava, validacija njihovog uklanjanja može zamijeniti druga ispitivanja.
3. Ispituje se toksikologija i farmakokinetika pomoćne supstance koja se prvi put primjenjuje u farmaceutici.
4. Kada postoji mogućnost značajne razgradnje tokom čuvanja lijeka, razmatra se toksikologija razgradnih produkata.

4.2.1. **Farmakologija**

Farmakološka ispitivanja treba da slijede dva različita pristupa.

- 1) Prvo, postupke koji se odnose na predloženu terapijsku upotrebu treba primjereno ispitati i opisati. Ako je moguće, izvode se priznata i validirana in vivo i in vitro određivanja sadržaja. Nove eksperimentalne tehnike treba da budu opisane do takvih pojedinosti da omogućavaju njihovo ponavljanje. Rezultate treba izraziti kvantitativno, koristeći npr. kriva doza-dejstvo, kriva vrijeme-dejstvo itd. Dobijene rezultate, kad god je to moguće, potrebno je uporediti sa podacima koji se odnose na supstance ili supstance sa sličnim terapijskom djelovanjem.
- 2) Drugo, podnosilac zahtjeva treba da ispita moguće neželjene farmakodinamske efekte supstance na fiziološke funkcije. Ispitivanja treba da budu izvedena u predviđenom terapijskom rasponu i iznad njega. Eksperimentalne tehnike, osim ako su dio standardne procedure, moraju biti opisane do takvih detalja da se mogu ponoviti, a ispitivač mora da utvrdi njihovu validnost. Svaku sumnju na promijenjeni odgovor koji rezultira iz ponovljene primjene supstance treba ispitati.

Za farmakodinamske interakciju lijekova, ispitivanja kombinacija aktivnih supstance mogu da budu podstaknuta farmakološkom pretpostavkom ili znacima terapijskog dejstva. U prvom slučaju farmakodinamska ispitivanja treba da pokažu interakcije koje u terapijskoj primjeni mogu biti korisne. U drugom slučaju gdje je naučno opravdanje za kombinaciju traženo kroz terapijsko eksperimentisanje, ispitivanje će odrediti da li se očekivani efekti kombinacija mogu dokazati na životinjama, a značaj bilo kojeg od sporednih dejstava potrebno je ispitati.

4.2.2. **Farmakokinetika**

Farmakokinetičkim ispitivanjima prati se put aktivne supstance i njenih metabolita u organizmu, a podrazumijeva ispitivanja resorpcije, distribucije, metabolizma (biotransformacije) i izlučivanja navedene supstance.

Ispitivanja ovih različitih faza mogu da budu sprovedena fizičkim, hemijskim ili biološkim metodama, kao i posmatranjem stvarne farmakodinamske aktivnosti same supstance.

Informacije o distribuciji i izlučivanju neophodne su u svim slučajevima kada su takvi podaci prijeko neophodni za utvrđivanje doze za ljude, te za hemoterapijske supstance (antibiotike itd.) i supstance čija upotreba zavisi od njihovih nefarmakodinamskim efekata (npr. brojna dijagnostička sredstva itd.).

In vitro ispitivanja mogu da se sprovode sa davanjem prednosti upotrebi humanog materijala u poređenju sa materijalom životinjskog porijekla (tj. vezanje proteina, metabolizam, interakcija lijek-lijek).

Neophodno je sprovesti farmakokinetička ispitivanja svih farmakološki aktivnih supstanci. U slučaju novih kombinacija poznatih supstanci, koje su ispitane u skladu sa odredbama ovog pravilnika, farmakokinetička ispitivanja možda nijesu potrebna ako ispitivanja toksičnosti i terapijskih dejstava opravdavaju njihovo izostavljanje.

Farmakokinetički program se dizajnira na način koji će omogućiti poređenje i ekstrapolaciju podataka dobijenih ispitivanjima između životinja i ljudi.

4.2.3. **Toksikologija**

1) Toksičnost pojedinačne doze

Ispitivanje toksičnosti pojedinačne doze podrazumijeva kvalitativno i kvantitativno ispitivanje toksičnih reakcija, koje mogu biti rezultat primjene pojedinačne doze aktivne supstance ili više supstance koje se nalaze u lijeku, u razmjeri i fizičko-hemijskom stanju u kojima su nalaze u lijeku.

Ispitivanje akutne toksičnosti se sprovodi u skladu sa odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA.

2) Toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza treba da otkriju fiziološke i/ili anatomske-patološke promjene izazvane ponovljenom primjenom ispitivane aktivne supstance ili kombinacije aktivnih supstanci i da odrede povezanost promjena sa doziranjem.

Generalno poželjno je sprovesti dva ispitivanja: jedno kratkotrajno, koje traje dvije do četiri nedjelje, i drugo dugotrajano. Trajanje dugotrajnog ispitivanja zavisice od uslova kliničke primjene. Njegova svrha je da opiše moguća neželjena dejstva na koje treba obratiti pažnju u kliničkim ispitivanjima. Trajanje je određeno u odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA.

3) Genotoksičnost

Svrha ispitivanja mutagenog i klastogenog potencijala je otkrivanje promjena koje neka supstanca može izazvati u genetskom materijalu pojedinaca ili ćelija. Mutagene supstance mogu da predstavljaju opasnost za zdravlje jer izlaganje mutagenu može izazvati germinativne mutacije, sa mogućnošću nasljednih poremećaja, i sa rizikom pojave somatskih mutacija uključujući one koje dovode do karcinoma. Ova ispitivanja su obavezna za svaku novu supstancu.

4) Kancerogenost

Ispitivanja za otkrivanje kancerogenih dejstava po pravilu su obavezna:

- Ta ispitivanja obavljaju se za svaki lijek čija medicinska primjena očekivano traje u dužem periodu života pacijenta, bilo neprekidno ili s povremenim prekidima.

- Ova ispitivanja preporučuju se za neke lijekove ako postoje razlozi za zabrinutost u vezi sa njihovom mogućom kancerogenošću, npr. zbog lijekova iz iste kategorije ili slične strukture, ili na bazi dokaza iz ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza.
- Ispitivanja supstanci kojima je dokazana genotoksičnost nijesu potrebna, jer postojeća kancerogenost za više vrsta ukazuje na opasnost i za ljude. Ako se takav lijek namjerava dugotrajno primjenjivati kod ljudi, dugotrajna ispitivanja mogu da budu potrebna za otkrivanje ranog tumorogenog dejstva.

5) Reproductivna i razvojna toksičnost

Ispitivanja mogućeg narušavanja muških i ženskih reproduktivnih funkcija, kao i štetnih dejstava na potomstvo sprovodi se putem odgovarajućih ispitivanja.

Ova ispitivanja obuhvataju ispitivanje dejstava na mušku ili žensku reproduktivnu funkciju, ispitivanje toksičnih i teratogenih dejstava u svim stadijumima razvoja, od začeca do polne zrelosti kao i prikrivene efekte, ako je lijek koji se ispituje primijenjen na žensku osobu tokom trudnoće.

Izostavljanje ovih ispitivanja mora da bude odgovarajuće obrazloženo.

Zavisno od indikacije lijeka, ponekad mogu biti opravdana i dodatna ispitivanja koja se odnose na razvoj ploda tokom primjene lijeka.

Ispitivanja embrio/fetalne toksičnosti obično se sprovode na dvije vrste sisara, od kojih jedna ne može biti iz roda glodara. Perinatalna i postnatalna ispitivanja sprovode se na najmanje jednoj vrsti. Ako je metabolizam lijeka u određene vrste poznat i sličan onom kod ljudi, poželjno je uključiti tu vrstu. Takođe je poželjno da je jedna od vrsta ista kao ona u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza.

Prilikom određivanja plana ispitivanja treba uzeti u obzir nivo naučnih saznanja u vrijeme podnošenja zahtjeva.

6) Lokalna podnošljivost

Svrha ispitivanja lokalne podnošljivosti je da se utvrdi da li su lijekovi (i aktivna supstanca i pomoćne supstance) podnošljivi na djelovima tijela, koji mogu doći u kontakt sa lijekom kao rezultat njegove primjene u kliničkoj upotrebi. Strategija ispitivanja treba da bude takva da se bilo koje mehaničko dejstvo primjene ili samo fizičko-hemijsko djelovanje lijeka može razlikovati od toksikoloških ili farmakodinamskih dejstava.

Ispitivanje lokalne podnošljivosti potrebno je sprovesti sa lijekom koji je razvijen za upotrebu kod ljudi, primjenjujući iste sastojke i/ili pomoćnih supstanci u kontrolnoj/kontrolnim grupi/grupama. Ako je potrebno uključuju se kontrolne grupe sa pozitivnom kontrolom.

Dizajn ispitivanja lokalne podnošljivosti (izbor vrste životinja, trajanje, učestalost i put primjene, doze) zavisi od predmeta ispitivanja i predloženih uslova primjene u kliničkoj upotrebi. Ispitivanje reverzibilnosti lokalnih oštećenja sprovodi se ako je relevantno.

Ispitivanja na životinjama mogu biti zamijenjena validiranim ispitivanjima u *in vitro* uslovima čiji su rezultati uporedivog kvaliteta i primjenljivosti u svrhu procjene bezbjednosti.

Za hemijske supstance koje se primjenjuju na koži (npr. dermalno, rektalno, vaginalno), senzibilizirajući potencijal se procjenjuje najmanje jednim od dostupnih raspoloživih testova (testovi na zamorcima ili na lokalnim limfnim čvorovima).

5. MODUL 5: IZVJEŠTAJI O KLINIČKIM ISPITIVANJIMA

5.1. Format i prikaz

Opšti sadržaj Modula 5 obuhvata sljedeće djelove:

- 1) sadržaj izvještaja o kliničkim ispitivanjima,
- 2) tabelarni prikaz svih kliničkih studija,
- 3) izvještaji o kliničkim ispitivanjima,
- 4) izvještaji o biofarmaceutskim ispitivanjima,
- 5) izvještaji o ispitivanju bioraspoloživosti,
- 6) izvještaji o uporednom ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije,
- 7) izvještaj o ispitivanju in vitro – in vivo korelacije,
- 8) izvještaji o bioanalitičkim i analitičkim metodama,
- 9) izvještaji o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu,
- 10) izvještaji o ispitivanju vezivanja za proteine plazme,
- 11) izvještaji o ispitivanjima metabolizma u jetri i ispitivanjima interakcija,
- 12) izvještaji o ispitivanjima u kojima su korišćeni drugi humani biomaterijali,
- 13) izvještaji o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima,
- 14) izvještaji o ispitivanju farmakokinetike i inicijalne podnošljivosti na zdravim ispitanicima,
- 15) izvještaji o ispitivanju farmakokinetike i inicijalne podnošljivosti na pacijentima,
- 16) izvještaji o farmakokinetičkom ispitivanju intrinzičkog faktora,
- 17) izvještaji o farmakokinetičkom ispitivanju ekstrinzičkog faktora,
- 18) izvještaji o farmakokinetičkom ispitivanju populacije,
- 19) izvještaji o farmakodinamskim ispitivanjima na ljudima,
- 20) izvještaji o farmakodinamskim i farmakokinetičkim/farmakodinamskim ispitivanjima na zdravim ispitanicima,
- 21) izvještaji o farmakodinamskim i farmakokinetičkim/farmakodinamskim ispitivanjima na pacijentima,
- 22) izvještaji o ispitivanjima efikasnosti i bezbjednosti,
- 23) izvještaji o kontrolisanim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju,
- 24) izvještaji o nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima,
- 25) izvještaji o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja, uključujući bilo koje formalno integrisane analize, meta-analize i vezane analize,
- 26) ostali izvještaji o ispitivanjima,
- 27) izvještaji o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet,
- 28) literaturni podaci.

5.2. Sadržaj: osnovni principi i zahtjevi

5.3. Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće:

1) Klinički podaci koji se navode u čl. 8 stav 3 i 10 stav 1 Direktive 2001/83 treba da omogućе donošenje zadovoljavajuće osnovanog i naučno valjanog mišljenja o tome zadovoljava li lijek kriterijume za izdavanje dozvole za lijek. Posljedično, osnovni zahtjev je da treba dostaviti rezultate svih kliničkih ispitivanja, i povoljne i nepovoljne.

2) Kliničkim ispitivanjima uvijek treba da prethode odgovarajuća farmakološka i toksikološka testiranja koja se sprovode na životinjama u skladu s zahtjevima Modula 4 ovog Priloga. Ispitivač treba da se upozna sa zaključcima proizašlim iz farmakoloških i toksikoloških ispitivanja i zbog toga podnosilac zahtjeva obezbjeđuje najmanje brošuru za ispitivača koja sadrži sve bitne podatke poznate prije započinjanja kliničkog ispitivanja, uključujući hemijske, farmaceutske i biološke podatke, toksikološke, farmakokinetičke i farmakodinamske podatke kod životinja i rezultate ranijih kliničkih ispitivanja, sa adekvatnim podacima kojima se može opravdati priroda, stepen i trajanje predloženog

ispitivanja; potpuni farmakološki i toksikološki izvještaji dostavljaju se na zahtjev. Sve dostupne karakteristike materijala humanog i životinjskog porijekla treba da se istraže prije početka ispitivanja kako bi se obezbijedilo da se ne dogodi prenos infektivnih agensa.

3) Nosioци dozvole treba da se pobrinu da vlasnici podataka iz izvornih dokumenata iz kliničkog ispitivanja (uključujući test liste), osim medicinskih dosijea ispitanika, iste čuvaju:

- najmanje 15 godina nakon završetka ili prekida ispitivanja,
- ili najmanje dvije godine nakon izdavanja posljednje dozvole za lijek Evropskoj uniji i kada u Evropskoj uniji više nema očekivanih ili planiranih zahtjeva za izdavanje takve dozvole,
- ili najmanje dvije godine nakon formalnog prekida kliničkog razvoja ispitivanog proizvoda.
- medicinska dokumentacija ispitanika čuva se u skladu sa važećim propisima i najdužim mogućim razdobljem koje dopušta bolnica, ustanova ili privatna zdravstvena ustanova.

Dokumenti se mogu čuvati i duže, ako pak tako zahtijevaju važeći propisi ili sporazum sa sponzorom kliničkog ispitivanja. Sponzor kliničkog ispitivanja obavještava bolnicu, ustanovu, odnosno privatnu praksu da dokumente više nije potrebno čuvati.

Sponzor kliničkog ispitivanja ili drugi vlasnik podataka treba da čuva i svu ostalu dokumentaciju koja pripada ispitivanju tokom važenja dozvole za lijek. Ta dokumentacija uključuje: Protokol kliničkog ispitivanja sa razlozima, ciljeve, statistički dizajn i metodologiju kliničkog ispitivanja, sa uslovima pod kojima je sprovedeno i upravljano, kao i pojedinosti o ispitivanom lijeku, korišćenom referentnom lijeku i/ili placebo; standardne operativne procedure; sva pisana mišljenja o Protokolu i procedurama; brošuru za ispitivača; test liste za svakog ispitanika; završni izvještaj; potvrde o nadzoru, ako postoje. Završni izvještaj zadržava sponzor kliničkog ispitivanja ili naknadni vlasnik pet godina nakon isteka važenja dozvole za taj lijek.

Dodatno, za ispitivanja koja se sprovode unutar Evropske unije, nosilac dozvole za lijek dužan je pobrinuti se za arhiviranje dokumentacije u skladu sa odredbama Regulative (EU) broj 536/2014 i primjenom detaljnih smjernica.

Svaka promjena vlasništva nad podacima se dokumentuje.

Pristup svim podacima i dokumentima treba da bude omogućen na zahtjev Instituta.

4) Podaci o svakom kliničkom ispitivanju treba da sadrže dovoljno detalja koji omogućavaju donošenje objektivnog suda o:

- Protokolu kliničkog ispitivanja, uključujući glavne razloge, ciljeve i statistički dizajn i metodologiju kliničkog ispitivanja, sa uslovima pod kojima je isto sprovedeno i upravljano, pojedinostima o primijenjenom ispitivanom lijeku,
- sertifikat/e o kontroli, ako postoje,
- spisku ispitivača, gdje svaki od njih navodi svoje ime, adresu, položaj, kvalifikacije i klinička zaduženja, mjesto sprovođenja ispitivanja, kao i informacije o svakom pojedinom pacijentu, uključujući test liste za svakog ispitanika,
- završni izvještaj potpisan od strane ispitivača, a za multicentrična ispitivanja, potpise svih ispitivača ili koordinatora (glavnog) ispitivača.

5) Navedene pojedinosti kliničkih ispitivanja dostavljaju se Institutu. Ipak, u dogovoru s Institutom, podnosilac zahtjeva može izostaviti dio ovih podataka. U tom slučaju, cjelokupna dokumentacija se dostavlja na zahtjev.

Ispitivač u svojim zaključcima, na osnovu eksperimentalnih dokaza, iskazuje svoje mišljenje o bezbjednosti primjene lijeka u uobičajenim uslovima korišćenja, njegovoj podnošljivosti, efikasnosti i svim korisnim informacijama u vezi sa za indikacijama i kontraindikacijama, doziranje i prosječno trajanje liječenja kao i posebne mjere opreza koje treba primjenjivati tokom liječenja, kao i kliničkim simptomima predoziranja. Kod izvještavanja o rezultatima kod multicentričnog ispitivanja, glavni ispitivač u zaključcima iskazuje svoje mišljenje o bezbjednosti primjene i efikasnosti ispitivanog lijeka u ime svih centara.

6) Klinička zapažanja iz svakog ispitivanja treba da budu sažeta tako da ukazuju na:

- broj i pol liječenih ispitanika,
- izbor i starosnu raspodjelu po grupama pacijenata koji su ispitivani, kao i uporednim test grupama,
- broj pacijenata preuranjeno isključenih iz ispitivanja, kao i razloge za takvo isključenje,
- ako su sprovedena kontrolisana ispitivanja pod gore navedenim uslovima, podatke o tome da li kontrolna grupa:
 - a) nije primala terapiju,
 - b) je primala placebo,
 - c) je primala drugi lijek poznatog dejstva,
 - d) je primala drugu terapiju.
- učestalost uočenih neželjenih dejstava,
- detalje koji se odnose na pacijente koji mogu da imaju povećani rizik, npr. starije osobe, djeca, žene tokom trudnoće ili menstruacije, ili one čije fiziološko ili patološko stanje zahtijeva posebno razmatranje,
- parametre ili kriterijume evaluacije efikasnosti i rezultate pod uslovima tih parametara,
- statističku evaluaciju rezultata kada to proizlazi iz dizajna ispitivanja i uključenih promjenjivih faktora.

7) Dodatno, ispitivač uvijek navodi svoja opažanja o:

- bilo kojem znaku navikavanja, zavisnosti ili poteškoća pri prestanku liječenja kod pacijenata,
- bilo kojoj interakciji s drugim istovremeno primijenjenim lijekom koja je bila primijećena,
- kriterijumima koji određuju isključivanje određenih pacijenata iz ispitivanja,
- bilo kojem smrtnom ishodu koji nastupi tokom ispitivanja ili unutar vremena praćenja.

8) Podaci koji se odnose na fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci moraju biti istovjetni onima potrebnim za nove lijekove i moraju biti potkrijepljeni dokazima o bezbjednosti primjene i efikasnosti kombinacije.

9) Potpuno ili djelimično izostavljanje podataka treba da bude obrazloženo. Ako se pojave neočekivani rezultati tokom sprovođenja ispitivanja, moraju da se započnu pretklinička toksikološka i farmakološka ispitivanja i postojeća revidirati.

10) Ako je lijek namijenjen dugotrajnoj primjeni, prilažu se detaljni podaci o bilo kakvoj promjeni farmakološkog djelovanja nakon ponovljenog davanja, kao i utemeljenje dugotrajnog doziranja.

5.3.1. Izvještaji o biofarmaceutskim ispitivanjima

Potrebno je priložiti izvještaje o ispitivanju bioraspoloživosti, izvještaje o uporednom ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije, izvještaje o *in vitro* i *in vivo* korelacijskom ispitivanju, kao i bioanalitičke i metode analize.

Dodatno, procjena bioraspoloživosti se sprovodi kada je neophodno prikazati bioekvivalenciju lijeka u skladu sa članom 10 stav 1 tačka (a) Direktive 2001/83.

5.3.2. **Izvještaji o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu**

U smislu ovog Priloga, humani biomaterijal su proteini, ćelije, tkiva i pripadajući materijali dobijeni iz humanih izvora koji se upotrebljavaju *in vitro* ili *ex vivo* za procjenu farmakokinetičkih karakteristika aktivne supstance.

U tom smislu, prilažu se izvještaji o ispitivanju vezivanja za proteine plazme, ispitivanjima metabolizma u jetri i ispitivanjima interakcija aktivne supstance, kao i ispitivanjima u kojima su korišćeni drugi humani biomaterijali.

5.3.3. **Izvještaji o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima**

1) Opisuju se sljedeća farmakokinetička svojstva:

- resorpcija (brzina i obim),
- distribucija,
- metabolizam,
- izlučivanje.

Opisuju se klinički značajna svojstva, uključujući uticaj kinetičkih podataka na režim doziranja, posebno kod pacijenata koji imaju povećani rizik, kao i razlike između ljudi i životinjskih vrsta korišćenih u prekliničkim ispitivanjima.

Kao dodatak standardnim farmakokinetičkim ispitivanjima višestrukih uzoraka, populacijske farmakokinetičke analize zasnovane na rijetkim uzorcima tokom kliničkog ispitivanja mogu takođe upućivati na pitanja o doprinosima intrinzičkih i ekstrinzičkih faktora na raspoloživost u odnosu doza-farmakokinetički odgovor. Prilažu se i izvještaji o farmakokinetičkim i inicijalnim ispitivanjima podnošljivosti na zdravim ispitanicima i pacijentima, izvještaji o farmakokinetičkim ispitivanjima kojima se procjenjuje dejstvo intrinzičkih i ekstrinzičkih faktora, kao i izvještaji o farmakokinetičkim ispitivanjima na populaciji.

2) Ako se lijek uobičajeno primjenjuje istovremeno sa drugim lijekovima, navode se podaci o sprovedenim ispitivanjima zajedničke primjene kako bi se pokazale moguće promjene farmakološkog dejstva.

Potrebno je ispitati farmakokinetičke interakcije aktivne supstance i drugih lijekova ili supstance.

5.3.4. **Izvještaji o farmakodinamskim ispitivanjima na ljudima**

1) Treba da bude prikazano farmakodinamsko dejstvo u korelaciji sa efikasnošću, uključujući:

- odnos doze i odgovora i njegov vremenski tok,
- opravdanost doziranja i uslove primjene,
- mehanizam dejstva, ako je moguće.

Opisuje se i farmakodinamsko dejstvo koje nije povezano sa efikasnošću.

Opis farmakodinamskih dejstava kod ljudi nije sam po sebi dovoljan za opravdanje zaključaka koji se odnose na bilo koje posebno potencijalno terapijsko djelovanje.

2) Ako se lijek uobičajeno primjenjuje istovremeno s drugim lijekovima, navode se podaci o sprovedenim ispitivanjima zajedničke primjene kako bi se pokazale moguće promjene farmakološkog djelovanja.

Potrebno je ispitati farmakodinamske interakcije aktivne supstance i drugih lijekova ili supstanci.

5.3.5. Izvještaji o ispitivanjima efikasnosti i bezbjednosti

5.3.5.1. Izvještaji o kontrolisanim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju
Generalno, klinička ispitivanja treba sprovesti kao „kontrolisana klinička ispitivanja“ ako je moguće, randomizovana i ako je odgovarajuće u poređenju sa placebom i u poređenju sa lijekom sa utvrđenom primjenom i dokazanom terapijskom vrijednošću; bilo koji drugi dizajn treba da bude opravdan. Tretiranje kontrolnih grupa će se razlikovati od slučaja do slučaja i, takođe, zavisi od etičkih okolnosti i terapijskog područja; prema tome, u nekim slučajevima, može da bude adekvatnije uporediti efikasnost novog lijeka sa lijekom sa utvrđenom primjenom i dokazanom terapijskom vrijednošću, nego sa djelovanjem placeba.

1. Što je više moguće, posebno u ispitivanjima u kojima se dejstvo lijeka ne može objektivno izmjeriti, treba preduzeti korake kako bi se izbjegla pristrasnost, uključujući metode randomizacije i maskiranja.

2. Protokol ispitivanja sadrži detaljan opis statističkih metoda koje će se koristiti, broj i razloge za uključivanje pacijenata (uključujući proračune snage ispitivanja), stepen važnosti koji će se koristiti, kao i opis statističke jedinice. Mjere preduzete kako bi se izbjegla pristrasnost, posebno metode randomizacije, treba da budu dokumentovane. Uključivanje velikog broja ispitanika u ispitivanje ne smije se smatrati adekvatnom zamjenom za primjereno kontrolisano ispitivanje.

Podaci o bezbjednosti primjene treba da budu ocijenjeni uzimajući u obzir smjernice Evropske komisije, s posebnim osvrtom na događaje koji su doveli do promjene doze ili potrebe za istovremenom primjenom drugog lijeka, ozbiljnim neželjenim dejstvima, događajima koji dovode do isključenja ispitanika i smrtnog ishoda. Svaki pacijent ili grupa pacijenata sa povećanim rizikom se identifikuju, a posebna pažnja se posvećuje potencijalno osjetljivim pacijentima koji mogu biti prisutni u malom broju, npr. djeca, trudnice, krhke starije osobe, populacijama sa poznatim abnormalnostima metabolizma ili izlučivanja itd. Implikacija evaluacije bezbjednosti primjene za moguću primjenu lijeka treba da se opiše.

5.3.5.2. Izvještaji o nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima, izvještaji o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja i ostali izvještaji o kliničkim ispitivanjima

Treba priložiti ove izvještaje.

5.3.6. Izvještaji o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet

Ako lijek već ima dozvolu u trećim zemljama, prilažu se podaci vezani za neželjena dejstva tog lijeka i lijekova koji sadrže istu aktivnu/e supstancu(e), ako je moguće u odnosu na potrošnju lijeka.

5.3.7. Izvještaji o slučajevima i spisak pojedinačnih pacijenata

Pri podnošenju zahtjeva u skladu sa odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA, izvještaji o slučajevima i pojedinačne liste podataka o pacijentima obezbjeđuju se i prikazuju prema istom redosljedu kao i izvještaji iz kliničkih ispitivanja, i označavaju se prema ispitivanju.

DIO II

POSEBNE VRSTE ZAHTJEVA ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK I DOKUMENTACIJA

Neki lijekovi pokazuju specifične karakteristike koja zahtijevaju prilagođavanje svih uslova iz zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek za stavljanje u promet navedenih u Dijelu I ovog Priloga. Kako bi se uzele u obzir ove posebne situacije, podnosioci zahtjeva treba da slijede odgovarajući i prilagođeni format dokumentacije za izdavanje dozvole za lijek.

1. LJEKOVI SA DOBRO POZNATOM MEDICINSKOM UPOTREBOM

Na lijekove čija(-e) aktivna(-e) supstanca(i) ima(ju) „dobro poznatu medicinsku upotrebu u skladu sa članom 10 stav 1 tačka a) podtačka ii Direktive 2001/83, poznatu efikasnost i prihvatljiv nivo bezbjednosti primjene, primjenjuju se sljedeća posebna pravila.

Podnosilac zahtjeva prilaže Module 1, 2 i 3 kako je opisano u Dijelu I ovog Priloga.

Za Module 4 i 5 detaljni naučni literaturni podaci obuhvataju pretkliničke i kliničke karakteristike.

Za dokazivanje dobro poznate medicinske upotrebe primjenjuju se sljedeća posebna pravila:

1) Faktori koje treba uzeti u obzir kako bi se potvrdila dobro poznata medicinska upotreba sastojaka lijeka su:

- trajanje perioda u kojem se supstanca već koristi,
- kvantitativni aspekti upotrebe supstance,
- stepen naučnog zanimanja za primjenu supstance (koji se odražava u objavljenoj naučnoj literaturi), i
- usaglašenost naučnih procjena.

Stoga za uspostavljanje dobro poznate medicinske upotrebe za različite supstance mogu biti potrebni različiti vremenski periodi. U svakom slučaju, pak, period potreban za uspostavljanje dobro poznate medicinske upotrebe sastojaka lijeka ne smije biti kraći od jedne decenije od prve sistemske i dokumentovane upotrebe te supstance kao lijeka u Evropskoj uniji.

2) Dokumentacija koju dostavlja podnosilac zahtjeva treba da obuhvati sve aspekte procjene bezbjednosti primjene i/ili efikasnosti, referentnu literaturu ili upućivanje na istu, vodeći računa o ispitivanjima prije i nakon stavljanja lijeka u promet i objavljene naučne radove o iskustvima u epidemiološkim ispitivanjima, a posebno u komparativnim epidemiološkim ispitivanjima. Prilaže se sva dokumentacija, i povoljna i nepovoljna za lijek. U smislu odredbi o „dobro poznatoj medicinskoj upotrebi“ posebno je neophodno razjasniti da i „literaturne reference“ na druge izvore dokaza (ispitivanja nakon stavljanja u promet, epidemiološka ispitivanja itd.), a ne samo podaci vezani za ispitivanja i eksperimente, mogu poslužiti kao validni dokaz bezbjednosti primjene i efikasnosti lijeka ako se u zahtjevu na zadovoljavajući način objašnjava i obrazlaže korišćenje tih izvora informacija.

3) Posebnu pažnju treba posvetiti svim izostavljenim podacima i priložiti obrazloženje kojim se dokazuje prihvatljivi nivo bezbjednosti primjene i/ili efikasnosti iako neka ispitivanja nedostaju.

4) Izvještaji eksperata o pretkliničkoj i/ili kliničkoj dokumentaciji treba da objasne važnost svih priloženih podataka koji se odnose na lijek drugačiji od onog za koji se traži dozvola za lijek. Procjenjuje se da li se ispitivani lijek može smatrati sličnim lijeku za koji je izdata dozvola za lijek uprkos razlikama koje postoje.

5) Iskustva nakon stavljanja u promet s drugim lijekovima koji sadrže iste sastojke posebno su važna i podnosilac zahtjeva treba da stavi poseban naglasak na ove izvore.

2. SUŠTINSKI SLIČNI LJEKOVI

- 1) Zahtjevi koji se baziraju na članu 10 stav 1 tačka a) podtačka i. Direktive 2001/83 sadrže podatke opisane u Modulima 1, 2 i 3 Dijela I ovog Priloga, pod uslovom da je podnosilac zahtjeva dobio saglasnost nosioca dozvole za originalni lijek za pozivanje na sadržaj njegovih Modula 4 i 5.
- 2) Zahtjevi koji se baziraju na članu 10 stav 1 tačka a) podtačka iii. Direktive 2001/83 (suštinski slični, tj. generički lijekovi) sadrže podatke opisane u modulima 1, 2 i 3 Dijela I ovog Priloga zajedno sa podacima koji dokazuju bioraspoloživost i bioekvivalenciju sa originalnim lijekom, pod uslovom da ovaj posljednji nije biološki lijek (vidjeti Dio II, 4. biološki slični lijekovi).

Pretklinički/klinički izvještaji/sažeci za ove lijekove posebno su usmjereni na sljedeće elemente:

- osnov za tvrdnju o suštinskoj sličnosti,
- sažetak o nečistoćama u serijama aktivne(-ih) supstance/i, kao i onih u gotovom lijeku (a gdje je relevantno i razgradne produkte koji nastaju tokom čuvanja) predloženih za upotrebu u lijeku koji bi se stavljao u promet, zajedno sa procjenom tih nečistoća,
- procjenu ispitivanja bioekvivalencije ili obrazloženje o izostavljanju ispitivanja u skladu sa smjernicom o „ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije“,
- najnoviji pregled objavljene literature relevantne za ispitivanu supstancu i za predmetni zahtjev.

Uz članke u stručnim časopisima trebalo bi dodati komentar za ovu svrhu,

- svaku tvrdnju u sažetku karakteristika lijeka koja nije poznata ili izvedena iz karakteristika lijeka i/ili njegove terapijske grupe treba razmotriti u pretkliničkim/kliničkim izvještajima/sažecima i potkrijepiti objavljenom literaturom i/ili dodatnim ispitivanjima,
- kada je primjenljivo, podnosilac zahtjeva treba da dostavi dodatne podatke koji dokazuju jednaku vrijednost karakteristika bezbjednosti primjene i efikasnosti različitih soli, estara ili derivata odobrene aktivne supstance uz dokaze o suštinskoj sličnosti.

3. DODATNI PODACI TRAŽENI U POSEBNIM SITUACIJAMA

Ako aktivna supstanca suštinski sličnog lijeka sadrži isti aktivni dio molekule kao i originalni odobreni lijek u obliku druge soli/estara kompleksa/derivata, potrebno je dokazati da nema promjene u farmakokinetici, farmakodinamici i/ili toksičnosti molekula koje bi mogle izmijeniti profil bezbjednosti/efikasnosti. Ako to nije slučaj, ova supstanca smatra se novom aktivnom supstancom.

Ako je lijek namijenjen za drugu terapijsku primjenu ili je u drugom farmaceutskom obliku ili je put primjene drugačiji ili je u drugim dozama ili se drugačije dozira, treba priložiti rezultate odgovarajućih toksikoloških i farmakoloških ispitivanja i/ili kliničkih ispitivanja.

4. BIOLOŠKI SLIČAN LIJEK

Odredbe člana 10 stav 1 tačka a) podtačka iii. Direktive 2001/83 nijesu dovoljne u slučaju bioloških lijekova. Ako podaci koji se traže u slučaju suštinski sličnih (generičkih) lijekova nisu dovoljni za dokazivanje sličnosti dva biološka lijeka, dostavljaju se dodatni podaci, a posebno toksikološki i klinički profil.

Kada zahtjev za izdavanje dozvole za biološki lijek definisan u Dijelu I stav 3.2. ovog Priloga, koji referiše na originalni lijek koji je dobio dozvolu za lijek u Evropskoj uniji, podnese drugi podnosilac nakon isteka perioda zaštite podataka, primjenjuje se sljedeći pristup:

1) Podaci koji se dostavljaju nijesu ograničeni na Module 1, 2 i 3 (farmaceutski, hemijski i biološki podaci), i dopunjeni su podacima o bioekvivalenciji i bioraspoloživosti. Vrsta i količina dodatnih podataka (tj. toksikoloških i ostalih pretkliničkih i odgovarajućih kliničkih podataka) određuje se od slučaja do slučaja u skladu s odgovarajućim naučnim smjernicama.

2) Zbog različitosti bioloških lijekova, Institut određuje potrebna ispitivanjima predviđena u Modulima 4 i 5, vodeći računa o specifičnim karakteristikama svakog pojedinog lijeka.

Opšta načela koja se primjenjuju obrađena su u smjernici koju objavljuje EMA, vodeći računa o svojstvima predmetnog biološkog lijeka. U slučaju da originalni odobreni lijek ima više od jedne indikacije, efikasnost i bezbjednost primjene lijeka za koji se tvrdi da mu je sličan mora se opravdati ili, ako je potrebno, posebno dokazati za svaku traženu indikaciju.

5. LJEKOVI KOJI SADRŽE FIKSNU KOMBINACIJU AKTIVNIH SUPSTANCI

Zahtjevi na osnovu člana 10 stav 1 tačka b) Direktive 2001/83 odnose se na nove lijekove koji sadrže najmanje dvije aktivne supstance koje prethodno nijesu odobrene u toj kombinaciji.

Uz zahtjev za fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci podnosi se cjelokupna dokumentacija (Moduli 1 do 5). Kada je primjenljivo, navode se i podaci o mjestima proizvodnje i procjeni bezbjednosti kontaminacije sporednim agensima.

6. DOKUMENTACIJA ZA IZDAVANJE DOZVOLE POD POSEBNIM OKOLNOSTIMA

Ako, u skladu sa članom 22 Direktive 2001/83, podnosilac zahtjeva može da dokaže da nije u mogućnosti da dostavi sveobuhvatne podatke o efikasnosti i bezbjednosti primjene u uobičajenim uslovima upotrebe, dozvole za lijek može da se izda, uz određivanje nekih posebnih obaveza jer:

- 1) su indikacije kojima je namijenjen taj lijek tako rijetke da se od podnosioca ne može razumno očekivati prikupljanje sveobuhvatnih dokaza, ili
- 2) uz sadašnji nivo naučnih saznanja, nije moguće obezbijediti sveobuhvatne podatke, ili
- 3) je prikupljanje takvih podataka suprotno uopšteno prihvaćenim načelima medicinske etike.

Te obaveze mogu da obuhvate sljedeće:

- 1) podnosilac zahtjeva dužan je da dovrši ispitivanja utvrđena planom u roku koji odredi nadležno tijelo, a čiji rezultati su baza za ponovnu procjenu odnosa koristi/rizika,
- 2) predmetni lijek izdaje se samo na ljekarski recept i u određenim slučajevima daje se samo uz strogi ljekarski nadzor, po mogućnosti u bolnici, a u slučaju radiofarmaceutika daje ga ovlašćena osoba,
- 3) uputstvo o lijeku i sve medicinske informacije upućuju ljekara na činjenicu da su raspoloživi podaci o predmetnom lijeku u određenom smislu za sada nedovoljni.

7. MJEŠOVITI ZAHTJEVI ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK

Mješoviti zahtjevi za izdavanje dozvole za lijek je zahtjev gdje se dokumentacija Modula 4 i/ili 5 sastoji od kombinacije izvještaja ograničenih pretkliničkih i/ili kliničkih ispitivanja koje je sproveo podnosilac zahtjeva i literaturnih podataka. Svi ostali Moduli u skladu su sa strukturom opisanom u Dijelu I ovog Priloga. Agencija odlučuje o prihvatanju predloženog formata zahtjeva od slučaja do slučaja.

POSEBNE GRUPE LJEKOVA

Ovaj dio navodi posebne uslove vezane za svojstva određenih lijekova.

1. BIOLOŠKI LJEKOVI

1.1. Lijekovi iz krvne plazme

Za lijekove iz ljudske krvi ili plazme i izuzetno od odredbi Modula 3, dokumentacija navedena u „Podacima vezanim za polazne materijale i sirovine“ za polazne materijale iz ljudske krvi/plazme, može se zamijeniti dokumentacijom o plazmi (*Plasma Master File*) ovjerenom u skladu s ovim dijelom.

1) Načela

Za potrebe ovog Priloga:

- Plasma Master File predstavlja zasebnu dokumentaciju, odvojenu od zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek, koja sadrži sve bitne, detaljne podatke o karakteristikama cjelovite ljudske plazme korišćene kao polazni materijal i/ili sirovina za proizvodnju podfrakcija ili međufrakcija, sastavnih djelova pomoćnih supstanci i aktivne/ih supstance/i, koji su sastavni dio lijeka ili medicinskih proizvoda koji se navode u Regulativi (EU) 2020/561 Evropskog parlamenta i Savjeta o izmjeni Regulative (EU) 2017/745 o medicinskim sredstvima u pogledu datuma primjene određenih odredaba¹³.
- Svaki centar ili ustanova za fracionisanje/obradu krvne plazme priprema i obnavlja detaljne bitne podatke iz Plasma Master File.
- Podnosilac zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek ili nosilac dozvole predaje Plasma Master File EMA ili Institutu. Ako podnosilac zahtjeva ili nosilac dozvole nije i vlasnik dokumentacije o plazmi, Plasma Master File treba da bude dostupan podnosiocu zahtjeva odnosno nosiocu dozvole, kako bi isti predao nadležnom tijelu. U svakom slučaju, podnosilac zahtjeva odnosno nosilac dozvole preuzima odgovornost za lijek.
- Institut ne procjenjuje dokumentaciju za izdavanje dozvole za lijek i ne odlučuje o zahtjevu prije nego EMA izda sertifikat.
- Dokumentacija za izdavanje dozvole za lijek, koja sadrži derivate dobijene iz krvne plazme mora se referisati na dokumentaciju o plazmi koja se odnosi na plazmu koja se koristi kao polazni materijal/sirovina.

2) Sadržaj

U skladu s odredbama Direktive 2002/98/EC, koja se odnosi na zahtjeve za davaoce i ispitivanje doniranog materijala, Plasma Master File uključuje podatke o plazmi koja se koristi kao polazni materijal/sirovina, a posebno:

1. Porijeklo plazme

- 1) podatke o centrima ili ustanovama u kojima se obavlja prikupljanje krvi i plazme, uključujući kontrolu i odobravanje i epidemiološke podatke o infekcijama koje se prenose krvlju;
- 2) podatke o centrima ili ustanovama u kojima se obavlja ispitivanje donirane plazme i priprema pool-ova plazme, uključujući kontrolu i odobravanje;
- 3) kriterijume odabira/isključenja davaoca krvi/plazme;

¹³ OJ L 130, 24/04/2020, p. 18–22

4) postojanje sistema koji omogućuje sljedljivost svakog doniranog materijala od ustanove za prikupljanje krvi/plazme do gotovih lijekova i obrnuto.

2. Kvalitet i bezbjednost plazme

- 1) usklađenost sa monografijama Evropske farmakopeje,
- 2) ispitivanje donirane krvi/plazme i zaliha na uzročnike zaraze, uključujući podatke o metodama ispitivanja i, u slučaju pool-ova plazme, podatke o validaciji korišćenih metoda,
- 3) tehničke karakteristike kesica za krv i plazmu, uključujući podatke o korišćenim rastvorima antikoagulansa,
- 4) uslovi skladištenja i transporta plazme,
- 5) postupci za inventarizaciju i/ili razdoblje držanja u karantinu,
- 6) karakterizacija *pool*-ova plazme.

Postojanje sistema između proizvođača lijekova dobijenih iz plazme i/ili ustanova za frakcionisanje/obradu plazme sa jedne strane, i centara ili ustanova za prikupljanje i ispitivanje krvi/plazme sa druge strane koji određuje uslove njihove saradnje i njihovih dogovorenih zahtjeva.

Dodatno, Plasma Master File sadrži spisak lijekova za koje je taj dokument validan, bilo da su lijekovi dobili dozvole za stavljanje u promet ili su u postupku dobijanja takve dozvole, uključujući lijekove koji se klinički ispituju.

3) Procjena i sertifikacija

- Što se tiče lijekova koji još nijesu odobreni, podnosilac zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek predaje potpunu dokumentaciju nadležnom tijelu, uz koju prilaže posebni Plasma Master File, ako isti još ne postoji.

- Plasma Master File podliježe naučnoj i tehničkoj procjeni, koju obavlja EMA. Pozitivna procjena rezultiraće sertifikatom o usaglašenosti sa zakonodavstvom Evropske unije za Plasma Master File, uz koju se izdaje izvještaj o procjeni. Izdati sertifikat je validan na čitavom području EU.

- Dokumentacija o plazmi dopunjuje se i resertifikuje jednom godišnje

- Naknadno uvedene promjene Plasma Master file (varijacije) moraju slijediti postupak procjene propisan Regulativom Komisije (EC) broj 1234/2008 o procjeni varijacija uslova iz dozvole za lijek za humanu upotrebu¹⁴ koje su obuhvaćene područjem primjene Regulative (EC) Evropskog parlamenta i Savjeta o procedurama Zajednice za odobravanje i nadzor nad lijekovima za humanu i veterinarsku upotrebu i o osnivanju Evropske agencije za lijekove¹⁵.

- Kao drugi korak u odnosu na odredbe iz alineje 1 – 4, nadležno tijelo koje izdaje ili je izdalo dozvolu za lijek uzima u obzir potvrdu, obnovljenu potvrdu ili izmjene dokumentacije o plazmi za predmetni lijek(ove).

- Izuzetno od odredbi alineje 2 ove tačke (procjena i sertifikacija), ako Plasma Master File odgovara samo lijekovima iz krvi/plazme čija je dozvola za lijek ograničena na pojedine države članice, naučnu i tehničku ocjenu spomenute dokumentacije o plazmi obavlja nadležno tijelo te države članice.

1.2. Vakcine

¹⁴ OJ L 334, 12/12/2008, p. 7–24

¹⁵ OJ L 136, 30/04/2004, p. 1–33

Kada se vakcine koja se primjenjuju kod ljudi, i izuzetno od odredbi Modula 3 o aktivnim supstancama, zasnovane na sistemu dokumentacije o antigenu vakcine, primjenjuju se sljedeći uslovi.

Dokumentacija za izdavanje dozvole za sve vakcine osim one protiv gripa kod ljudi obavezno uključuje dokumentaciju o antigenu vakcine za svaku antigensku vakcinu koja je aktivna supstanca te vakcine.

1) **Načela**

U smislu ovog Priloga:

- Dokumentacija o antigenu vakcine označava zasebni dio dokumentacije za izdavanje dozvole za stavljanje u promet vakcine, koji sadrži sve bitne podatke biološke, farmaceutske i hemijske prirode za svaku aktivnu supstanca koja je dio tog lijeka. Ovaj zasebni dio može da bude zajednički jednoj ili više monovalentnih i/ili kombinovanih vakcina koje prilaže isti podnosilac zahtjeva ili nosilac dozvole za stavljanje u promet.

- Vakcina može da sadrži jedan ili više antigena. U vakcini ima jednak broj aktivnih supstanci i antigena.

- Kombinovana vakcina sadrži najmanje dva različita antigena, koja su namijenjena sprječavanju jedne ili nekoliko zaraznih bolesti.

- Monovalentna vakcina je vakcina koje sadrži jedan antigen namijenjen sprječavanju samo jedne zarazne bolesti.

2) **Sadržaj**

Dokumentacija o antigenu vakcine uključuje sljedeće podatke izvučene iz odgovarajućeg dijela (Aktivna supstanca) Modula 3 o podacima o kvalitetu, kao što je navedeno u Dijelu I ovog Priloga:

Aktivna supstanca

1. Opšti podaci, uključujući usaglašenost sa odgovarajućim monografijama Evropske farmakopeje
2. Podaci o proizvodnji aktivne supstance: ovaj naslov mora obuhvatati proizvodni postupak, podatke o polaznim materijalima i sirovinama, posebnim mjerama za TSE, i procjenu bezbjednosti kontaminacije stranim supstancama, prostore i opremu
3. Karakterizacija aktivne supstance
4. Kontrola kvaliteta aktivne supstance
5. Referentni standardi i materijali
6. Primarno pakovanje aktivne supstance
7. Stabilnost aktivne supstance

3) **Procjena i sertifikacija**

- Za nove vakcine, koja sadrže novu antigensku vakcinu, podnosilac zahtjeva nadležnom tijelu predaje potpuni dosije za izdavanje dozvole za lijek uključujući sve dokumentacije o antigenu vakcine (Vaccine Antigen Master Files) koje odgovaraju svakoj pojedinoj antigenskoj vakcini koja je dio nove vakcine, gdje već ne postoji dokumentacija za pojedinu antigensku vakcinu. EMA obavlja naučnu i tehničku procjenu svake dokumentacije o antigenu vakcine. Pozitivna procjena se potvrđuje sertifikatom o usaglašenosti sa evropskim zakonodavstvom za svaku dokumentaciju o antigenu vakcine, uz koju se izdaje izvještaj o procjeni. Sertifikat je validan na čitavom području Evropske unije.

- Odredbe alineje 1 primjenjuju se i na svaku vakcinu koja se sastoji od nove kombinacije antigenskih vakcina, bez obzira na to da li je jedna ili više ovih antigenskih vakcina dio vakcine koje su već odobrene u Evropskoj uniji ili ne.
- Izmjene sadržaja dokumentacije o antigenu vakcine za vakcinu odobrenu u Evropskoj uniji podliježu naučnoj i tehničkoj procjeni koju obavlja EMA u skladu sa postupkom koji je propisan Regulativom EU broj 1234/2008.

U slučaju pozitivne procjene, EMA izdaje sertifikat o usaglašenosti sa zakonodavstvom Evropske unije za dokumentaciju o antigenu vakcine. Izdati sertifikat je validan na čitavom području Evropske unije.

- Izuzetno od odredbi alineje 1 – 3 ove tačke (procjena i sertifikacija), ako dokumentacija o antigenu vakcine odgovara samo vakcini koja je predmet izdavanja dozvole za lijek koja nije/neće biti izdata u skladu sa postupkom Evropske unije i pod uslovom da odobrena vakcina uključuje antigenske vakcine koje nisu bila ocijenjene prema postupku Evropske unije, naučnu i tehničku procjenu te dokumentacije o antigenu vakcine i njenih naknadnih izmjena obavlja nacionalno nadležno tijelo koje je izdalo dozvolu za lijek.
- Kao drugi korak u odnosu na odredbe alineje 1 – 4, nadležno tijelo koje izdaje ili je izdalo dozvolu za stavljanje u promet, dužno je uzeti u obzir potvrdu, ponovljenu potvrdu ili izmjenu dokumentacije o antigenu vakcine za dotični lijek/ljekove.

2. RADIOFARMACEUTICI I PREKURSORI

2.1. Radiofarmaceutici

U smislu ovog poglavlja, za zahtjeve za izdavanje dozvole za lijek koji se zasnivaju na članu 6 stav 2 i članu 9 Direktive 2001/83 potrebno je pripremiti cjelokupnu dokumentaciju koja sadrži sljedeće posebne podatke:

Modul 3

1) U smislu radiofarmaceutskog kita, koji se radio-obilježava nakon dostavljanja od proizvođača, aktivnom supstancom se smatra onaj dio formulacije koji nosi ili veže radionuklid. Opis proizvodnog radiofarmaceutskog kita uključuje pojedinosti o proizvodnji kita i o preporučenim završnim postupcima kojima nastaje radioaktivni lijek. Neophodne specifikacije radionuklida opisuju se, gdje je relevantno, u skladu sa opštom monografijom ili posebnim monografijama Evropske farmakopeje. Dodatno, opisuju se i svi sastojci bitni za obilježavanje radiofarmaceutika. Takođe treba opisati i strukturu radioobilježene supstance. Za radionuklide, treba obrazložiti uključene nuklearne reakcije. U generatoru se i „majka“ i „kćerka“ radionuklida smatraju aktivnim supstancama.

2) Potrebno je navesti pojedinosti o prirodi radionuklida, identitetu izotopa, mogućim nečistoćama, nosaču, upotrebi i specifičnoj aktivnosti.

3) Polazni materijali uključuju ciljne supstance za zračenje.

4) Treba uzeti u obzir i navesti hemijsku/radiohemijsku čistoću i njen odnos prema bio- distribuciji.

5) Treba opisati čistoću radionuklida, radiohemijsku čistoću i specifičnu aktivnost.

6) Što se tiče generatora, traže se pojedinosti o ispitivanjima za „majku“ i „kćerku“ radionuklida. Što se tiče eluata generatora, traže se ispitivanja za „majku“ radionuklida i za druge djelove sistema generatora.

7) Zahtjev da se sadržaj aktivnih supstanci izrazi kao masa svih aktivnih entiteta može se primijeniti samo na radiofarmaceutske kitove. Što se tiče radionuklida, radioaktivnost se izražava u Bekerelima u određeni dan i, ako je potrebno, vrijeme, sa navođenjem vremenske zone. Treba navesti vrstu zračenja.

8) Za kit, specifikacije gotovog lijeka uključuju ispitivanje karakteristika lijeka nakon radioobilježavanja. To uključuje odgovarajuće ispitivanje radiohemijske i radionuklidne čistoće radioobilježene supstance. Treba identifikovati i odrediti sadržaj svake supstance za radioobilježavanje.

9) Treba priložiti podatke o stabilnosti za generatore radionuklida, radionuklidne kitove i radioobilježene lijekove. Treba dokumentovati stabilnost tokom primjene radiofarmaceutskog lijeka u višedoznim pakovanjima.

Modul 4

Smatra se da toksičnost može biti povezana sa dozom zračenja. U dijagnostici, ovo je posljedica korišćenja radiofarmaceutika; u terapiji, to je željeno svojstvo. Procjena bezbjednosti i efikasnosti radiofarmaceutika stoga treba obuhvatiti zahtjeve za lijekove i sa gledišta dozimetrije zračenja. Treba dokumentovati izloženost organa/tkiva zračenju. Procjena resorbovanih doza zračenja izračunava se prema specifičnom međunarodno priznatom sistemu kod pojedinog puta primjene.

Modul 5

Treba navesti rezultate kliničkih ispitivanja, gdje je primjenljivo, ili pak u sažecima dokumentacije o kliničkim ispitivanjima opravdati njihovo izostavljanje.

2.2. Radiofarmaceutski prekursori za potrebe radioobilježavanja

U posebnom slučaju radiofarmaceutskih prekursora namijenjenih isključivo za potrebe radioobilježavanja, osnovna je svrha priložiti podatke koji bi upućivali na moguće posljedice zbog nedovoljne efikasnosti obilježavanja ili *in vivo* disocijacije obilježenog konjugata, tj. pitanja vezana za djelovanje nastalo kod pacijenta zbog slobodnog radionuklida. Takođe je potrebno prikazati značajne podatke koji se odnose na profesionalne rizike, tj. izloženost bolničkog osoblja i okolinu zračenju.

Naročito, potrebno je navesti sljedeće podatke, gdje je to primjenljivo:

Modul 3

Odredbe Modula 3 odnose se na registraciju radiofarmaceutskih prekursora, kao što je navedeno u Poglavlju 2.1. od tač.1 do 9, gdje primjenljivo.

Modul 4

U vezi toksičnosti pojedinačne i ponovljenih doza, navode se rezultati ispitivanja sprovedenih u skladu s odredbama vezanih za dobru laboratorijsku praksu utvrđenu direktivama 2004/10/EC i 2004/9/EC, osim ako je obrazloženo drugačije.

Ispitivanja mutanogenosti radionuklida u ovome konkretnom slučaju ne smatraju se korisnim.

Treba prikazati podatke koji se odnose na hemijsku toksičnost i dispoziciju odgovarajućeg „hladnog“ nuklida.

Modul 5

Klinički podaci dobijeni kliničkim ispitivanjima pomoću samih prekursora ne smatraju se značajnim u specifičnim slučajevima radiofarmaceutskog prekursora namijenjenog isključivo za svrhu radioobilježavanja.

Međutim, treba prikazati podatke koji dokazuju kliničku korisnost radiofarmaceutskog prekursora kada je vezan na odgovarajuće molekule nosače.

3. HOMEOPATSKI LJEKOVI

Ovaj dio utvrđuje posebne odredbe o primjeni Modula 3 i 4 na homeopatske lijekove, u smislu člana 1 stav 5 Direktive 2001/83.

Modul 3

Odredbe Modula 3 odnose se na dokumente podnijete u skladu sa članom 15 Direktive 2001/83 za pojednostavljeni postupak registracije homeopatskih lijekova kao i na dokumente za izdavanje dozvole za ostale homeopatske lijekove, sa sljedećim izmjenama

1) Terminologija

Latinski naziv homeopatske sirovine naveden u dokumentaciji uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek mora biti u skladu sa latinskim nazivom iz Evropske farmakopeje ili, ako takav ne postoji, sa službenom farmakopejom države članice. Ako je primjenljivo, treba navesti tradicionalno ime koje se koristi u zemljama Evropske unije.

2) Kontrola polaznih materijala

Dokumentacija o polaznim supstancama, tj. o svim korišćenim materijalima uključujući sirovine i intermedijere u izradi konačnog razblaženja koje ulazi u sastav gotovog lijeka, koji se prilažu uz zahtjev, dopunjuju se dodatnim podacima o homeopatskoj sirovini.

Opšte zahtjeve kvaliteta potrebno je primijeniti na sve polazne materijale i sirovine kao i na međukorake procesa proizvodnje sve do finalnog razblaženja koje ulazi u sastav gotovog lijeka. Ako je moguće, potrebno je sprovesti određivanje sadržaja ako su prisutne toksične sastavnice i ako se kvalitet ne može provjeriti na finalnom razblaženju, zbog visokog stepena razblaženja. Svaki korak procesa proizvodnje, od polaznih materijala sve do finalnog razblaženja koje ulazi u sastav gotovog lijeka, mora biti detaljno opisan.

U slučaju da se obavlja razblaživanje, koraci razblaženja moraju biti izvedeni u skladu sa homeopatskim metodama proizvodnje opisanim u Evropskoj farmakopeji ili u zvaničnoj farmakopeji države članice Evropske unije.

3) Kontrola kvaliteta na gotovom lijeku

Opšti zahtjevi za kvalitet se primjenjuju i za homeopatske lijekove, a svaki izuzetak mora biti detaljno obrazložen od strane podnosioca zahtjeva.

Potrebno je identifikovati i odrediti sadržaj svih sastojaka od toksikološkog značaja. Ako identifikacija i određivanje sadržaja sastojaka od toksikološkog značaja nije moguća zbog, npr.

velikog stepena razblaženja u gotovom proizvodu, kvalitet mora biti prikazan kompletnom validacijom procesa proizvodnje i procesa razblaženja.

4) Ispitivanje stabilnosti

Potrebno je dokazati stabilnost gotovog lijeka. Podaci o stabilnosti homeopatskih sirovina su obično prenosivi i na njihova razblaženja/triturate. Ako zbog stepena razblaženja nije moguće sprovesti identifikaciju i određivanje sadržaja aktivnih supstanci, podaci o stabilnosti farmaceutskog oblika se mogu prihvatiti.

Modul 4

Odredbe Modula 4 odnose se na pojednostavljeni postupak registracije homeopatskih lijekova iz člana 14 stav 1 Direktive 2001/83 , sa sljedećim posebnostima.

Svako izostavljanje podataka treba da bude obrazloženo, tj. treba da se navede obrazloženje zašto se može prihvatiti dokaz prihvatljivog nivoa bezbjedne primjene i pored toga što neka ispitivanja nedostaju.

4. BILJNI LJEKOVI

Zahtjev za izdavanje dozvole za biljne lijekove treba da sadrži potpunu dokumentaciju sa uključenim sljedećim posebnostima.

Modul 3

Odredbe Modula 3, uključujući usaglašenost sa monografijom/monografijama Evropske farmakopeje, primjenjuju se kod odobravanja biljnih lijekova. Takođe se uzimaju u obzir najnovija naučna saznanja važeća u vrijeme podnošenja zahtjeva.

U obzir se uzimaju sljedeći aspekti specifični za biljne lijekove:

1) Biljne supstance i biljni preparati

U smislu ovog Priloga, izrazi „biljne supstance i preparati“ odgovaraju definiciji „biljne droge ili biljni preparati“, iz Evropske farmakopeje.

U odnosu na nomenklaturu biljne supstance, navodi se binarni naučni naziv biljke (rod, vrsta, varijetet i autor) i hemotip (gdje je primjenljivo), djelovi biljaka, definicija biljne supstance, druga imena (sinonimi navedeni u drugim farmakopejama) i laboratorijska oznaka.

U odnosu na nomenklaturu biljnog preparata, navodi se binarni naučni naziv biljke (rod, vrsta, varijetet i autor) i hemotip (gdje je primjenljivo), djelovi biljaka, definicija biljnog preparata, odnos biljne supstance i biljnog preparata, rastvarač/e za ekstrakciju, ostali nazivi (sinonimi navedeni u drugim farmakopejama) i laboratorijska oznaka.

Za prikaz podataka o strukturi biljne supstance i biljnog preparata obezbjeđuje se, gdje je primjenljivo fizički oblik, opis djelova sa poznatim terapijskim dejstvom ili oznake (molekulska formula, relativna molekulska masa, strukturna formula uključujući relativnu i apsolutnu stereochemiju) i opis drugih sastavnih djelova.

Za prikaz podatka o proizvođaču biljne supstance obezbjeđuje se, gdje je primjenljivo, naziv, adresa i odgovornost svakog dobavljača, uključujući i ugovorne dobavljače, sva mjesta koja su uključena u određene proizvodne postupke, odnosno sakupljanja i kontrole biljne supstance;

Za prikaz podataka o proizvodnji bilnog preparata, obezbjeđuje se, gdje je primjenljivo, naziv, adresa i odgovornost svakog proizvođača, uključujući ugovorne proizvođače, i svako predloženo mjesto proizvodnje ili objekat uključen u proizvodnju i ispitivanje bilnog preparata.

Što se tiče opisa procesa proizvodnje i procesne kontrole za biljnu supstancu, navode se informacije koji na odgovarajući način opisuju mjesto proizvodnje i sakupljanja biljaka, uključujući geografsko porijeklo ljekovite biljke i uslove uzgoja, skupljanja, sušenja i skladištenja.

Što se tiče opisa procesa proizvodnje i procesne kontrole za biljni preparat, navode se informacije koji na odgovarajući način opisuju proizvodnju bilnog preparata, uključujući opis procesa proizvodnje, rastvarače i reagense, faze prečišćavanja i standardizacije.

Što se tiče razvoja procesa proizvodnje, gdje je primjenljivo, prilaže se sažetak koji opisuje razvoj biljnih supstanci i bilnog/ih preparata, uzimajući u obzir predloženi način i put primjene. Obradiće se rezultati koji upoređuju fito-hemijski sadržaj biljnih supstanci i bilnog/ih preparata, gdje je primjenljivo, korišćenih u potpornim literaturnim podacima, kao i biljne supstance i biljni preparati, gdje je odgovarajuće, sadržani kao aktivna supstanca/supstance u biljnim ljekovima za koje je podniet zahtjev.

Što se tiče objašnjenja strukture i drugih karakteristika biljne supstance, treba priložiti podatke o botaničkoj, makroskopskoj, mikroskopskoj i fitohemijskoj karakterizaciji i, ako je potrebno, i o biološkoj aktivnosti.

Što se tiče razjašnjenja strukture i drugih osobina bilnog preparata, treba priložiti podatke o fitohemijskoj i fizičko-hemijskoj karakterizaciji te, ako je potrebno, i o biološkoj aktivnosti.

Gdje je primjenljivo, prilaže se specifikacija za biljnu/e supstancu/supstance i biljni preparat/preparate.

Gdje je primjenljivo, navode se analitičke metode koje se upotrebljavaju za ispitivanje biljne/ih supstance/i i bilnog/ih preparata.

Što se tiče validacije analitičkih metoda, gdje je primjenljivo navode se podaci o validaciji analitičkih metoda, uključujući eksperimentalne podatke o analitičkim metodama koje se upotrebljavaju pri ispitivanju biljne/ih supstance/i i bilnog/ih preparata.

Što se tiče rezultata analize serija, gdje je primjenljivo, navodi se opis serija i rezultati analize serija biljne/ih supstance/i i bilnog/ih preparata, uključujući i farmakopejske supstance.

Gdje je primjenljivo, navodi se obrazloženje specifikacije biljne/ih supstance/i i bilnog/ih preparata.

Gdje je primjenljivo, navode se podaci referentnim standardima ili materijalima koji se koriste u ispitivanju biljne/ih supstance/i i bilnog/ih preparata.

U slučajevima gdje je biljna supstanca ili biljni preparat propisan monografijom, podnosilac zahtjeva može zatražiti sertifikat o usaglašenosti, koji izdaje Evropski direktorat za kvalitet ljekova (EDQM).

2) Biljni lijekovi

Što se tiče razvoja formulacije, prilaže se kratki sažetak koji opisuje razvoj biljnog lijeka, uzimajući u obzir predloženi način i put primjene. Gdje je primjenljivo, obrađuju se rezultati poređenja fitohemijskog sastava proizvoda navedenih u pomoćnim literaturnim podacima i biljnog lijeka za koji je podnjet zahtjev.

5. LJEKOVI ZA LIJEČENJE RIJETKIH BOLESTI (*ORPHAN* LJEKOVI)

- U slučaju lijeka za liječenje rijetkih bolesti, a u smislu Regulative (EC) broj 141/2000 Evropskog parlamenta i Savjeta o *orphan* lijekovima¹⁶, mogu se primijeniti opšte odredbe Dijela II-6 (izuzetne okolnosti). Podnosilac zahtjeva dužan je da u pretkliničkim i kliničkim sažecima navede razloge zbog kojih nije moguće dostaviti potpune podatke i dati obrazloženje odnosa koristi/rizika za te lijekove za liječenje rijetkih bolesti.
- Ako se podnosilac zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek za liječenje rijetkih bolesti poziva na odredbe člana 10 stav 1 tačka a) podtačka ii. i Dijela II-1 ovog Priloga (dobro poznata medicinska upotreba), sistemska i dokumentovana upotreba te supstance može da se odnosi, izuzetno, na upotrebu te supstance u skladu sa odredbama člana 5 Direktive 2001/83.

DIO IV

LJEKOVI ZA NAPREDNU TERAPIJU

1. UVOD

Zahtjevi za izdavanje dozvole za lijek za naprednu terapiju kako je utvrđeno u članu 2 stava 1 tačka a) Regulative (EC) broj 1394/2007 treba da slijede zahtjeve za format dokumentacije (Moduli 1, 2, 3, 4 i 5) kako je navedeno u Dijelu I ovog Priloga.

Primjenjuju se tehnički zahtjevi za Module 3, 4 i 5 za biološke lijekove u skladu sa u Dijelom I ovog Priloga. Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju navedeni u Odjeljcima 3, 4 i 5 ovog Dijela objašnjavaju kako se zahtjevi iz Dijela I primjenjuju na lijekove za naprednu terapiju. Dodatno, po potrebi, uzimajući u obzir specifičnosti lijekova za naprednu terapiju propisani su dodatni zahtjevi.

Zbog specifične prirode lijekova za naprednu terapiju može se primijeniti pristup baziran na riziku kako bi se utvrdio opseg kvaliteta pretkliničkih ili kliničkih podataka koje treba navesti u zahtjevu za izdavanje dozvole za lijek, u skladu sa naučnim smjernicama o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti lijekova iz tačke „Uvod i opšti principi“.

Analiza rizika može da se odnosi na cijeli razvoj. Faktori rizika koji se mogu razmatrati uključuju: porijeklo ćelija (autologno, alogeno, ksenogeno), sposobnost proliferacije i/ili diferencijacije i pokretanja imunološke reakcije, nivo manipulacije ćelija, kombinaciju ćelija sa bioaktivnim molekulama ili strukturnim materijalima, prirodu lijekova za gensku terapiju, opseg replikacijske sposobnosti virusa ili mikroorganizama koji se koriste *in vivo*, nivo integracije sekvenci nukleinskih

¹⁶ OJ L 18, 22.1.2000, p. 1–5

kiselina ili gena u genomu, dugotrajna efikasnost, rizik stvaranja tumora i način primjene ili korišćenja.

Pri analizi rizika mogu se takođe uzeti u obzir relevantni raspoloživi pretklinički i klinički podaci ili iskustvo sa drugim srodnim lijekovima za naprednu terapiju.

Svako odstupanje od zahtjeva ovog Priloga treba da bude naučno opravdano u Modulu 2 dokumentacije koja se prilaže uz zahtjev. Navedenu analizu rizika, kada se primjenjuje, treba uključiti i opisati u Modulu 2. U tom slučaju treba da se razmotri metodologija koje se treba pridržavati, priroda identifikovanih rizika i implikacije koje pristup baziran na riziku ima na razvoj i program procjene, i treba da se opiše svako odstupanje od zahtjeva ovog Priloga koje proizlazi iz analize rizika.

2. DEFINICIJE

Za potrebe ovog Priloga, pored definicija utvrđenih Regulativom (EC) broj 1394/2007, primjenjuju se definicije iz odjeljaka 2.1. i 2.2.2.1.

2.1. Lijek za gensku terapiju

Lijek za gensku terapiju je biološki lijek koji ima sljedeća svojstva:

- 1) sadrži aktivnu supstancu koja sadrži ili se sastoji od rekombinantne nukleinske kiseline koja se koristi ili primjenjuje na ljudima radi regulisanja, popravljanja, zamjene, dodavanja ili uklanjanje genske sekvence;
- 2) njegov terapijski, preventivan ili dijagnostički efekat se direktno odnosi na sekvencu rekombinantne nukleinske kiseline koju sadrži ili na proizvod genske ekspresije te sekvence.

Ljekovi za gensku terapiju ne uključuju vakcine protiv zaraznih bolesti.

2.2. Lijek za terapiju somatskim ćelijama

Lijek za terapiju somatskim ćelijama je biološki lijek koji ima sljedeća svojstva:

- 1) sadrži ili se sastoji od ćelija ili tkiva koja su podvrgnuta znatnoj manipulaciji tako da su izmijenjene biološke karakteristike, fiziološke funkcije ili strukturna svojstva važna za namijenjenu kliničku upotrebu ili ćelija ili tkiva koja nijesu namijenjena za istu osnovnu funkciju/funkcije primaoca i davaoca,
- 2) na njemu je naznačeno da sadrži svojstva za, ili se koristi za, ili se daje ljudima za liječenje, prevenciju ili dijagnostikovanje bolesti pomoću farmakološkog, imunološkog ili metaboličkog djelovanja njegovih ćelija ili tkiva. Za potrebe tačke (a), manipulacije navedene u Prilogu I Regulative (EC) broj 1394/2007 ne smatraju se značajnim manipulacijama.

3. POSEBNI ZAHTEJEVI KOJI SE ODNOSI NA MODUL 3

3.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju

Potrebno je opisati sistem sljedivosti koji nosilac dozvole za lijek namjerava da uspostavi i održava kako bi se pojedini lijek, njegovi polazni materijali i sirovine, uključujući sve supstance koje dolaze u dodir sa ćelijama ili tkivom koje može sadržavati, mogao pratiti kroz porijeklo, proizvodnju, pakovanje, skladištenje, transport i isporuku zdravstvenoj ustanovi u kojoj se lijek koristi.

Sistem sljedivosti treba biti komplementaran sa Direktivom 2004/23/EC Evropskog parlamenta i Savjeta u pogledu ljudskih ćelija i tkiva koje nisu krvne ćelije¹⁷ i u skladu sa zahtjevima utvrđenima u njoj i sa Direktivom 2002/98/EC u pogledu ljudskih krvnih ćelija.

3.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju

3.2.1. Uvod: gotov proizvod, aktivna supstanca i polazni materijali

3.2.1.1. Lijek za gensku terapiju koji sadrži slijed (sljedove) rekombinantne nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam (-me) ili virus (-e).

Gotov lijek treba da sadrži slijed (sljedove) nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam(-me), ili virus(e) formulisane u njegov primarni kontejner za predviđenu medicinsku upotrebu. Gotov lijek se može kombinovati sa medicinskim sredstvom ili s aktivnim implantabilnim medicinskim sredstvom.

Aktivna supstanca treba da sadrži slijed (sljedove) nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam(-me) ili virus(e).

3.2.1.2. Lijek za gensku terapiju koji sadrži genetski modificirane ćelije

Gotov lijek treba da sadrži genetski modificirane ćelije formulisane u konačno primarno pakovanje za predviđenu medicinsku upotrebu. Gotov lijek se može kombinovati sa medicinskim sredstvom ili s aktivnim implantabilnim medicinskim sredstvom. Aktivna supstanca treba da sadrži ćelije genetski modificirane jednim od proizvoda koji je opisan u gore navedenom odjeljku 3.2.1.1.

3.2.1.3. U slučaju lijeka koji se sastoje od virusa ili virusnih vektora, polazni materijali treba da budu komponente iz kojih se dobija virusni vektor tj. matični sjemenski virusni vektor ili plazmidi koji se koriste za transfekciju ćelija za pakovanje, i matična banka ćelija ćelijske linije za pakovanje.

U slučaju proizvoda koji se sastoje od plazmida, nevirusnih vektora i genetski modificiranog mikroorganizma(-ama) koji nisu virusi ili virusni vektori, polazni materijali treba da budu komponente koje se koriste za dobijanje proizvodne ćelije, tj. plazmida, bakterije domaćina i matične banke ćelija rekombinantnih mikrobnih ćelija.

3.2.1.4. U slučaju genetski modificiranih ćelija, polazni materijali treba da budu komponente koje se koriste za dobijanje genetski modificiranih ćelija, tj. polazni materijali za proizvodnju vektora, vektor i ljudske ili životinjske ćelije. Načela dobre proizvođačke prakse treba da se primjenjuju počevši od sistema banke koji se koristi za proizvodnju vektora pa nadalje.

3.2.2. Posebni zahtjevi

Uz zahtjeve navedene u odjeljcima 3.2.1. i 3.2.2., u Dijelu I ovog Priloga, primjenjuju se sljedeći zahtjevi:

- 1) potrebno je obezbijediti informacije o svim polaznim materijalima koji se koriste za proizvodnju aktivne supstance, uključujući proizvode potrebne za genetsku modifikaciju ljudskih ili životinjskih ćelija i ako je potrebno, kultivisanje i čuvanje genetski modifikovanih ćelija, uzimajući u obzir moguć izostanak koraka za prečišćavanje;
- 2) za proizvode koji sadrže mikroorganizam ili virus, potrebno je obezbijediti podatke o genetskoj modifikaciji, analizi sekvence, atenuaciji virulencije, tropizmu za posebne tipove tkiva i ćelija,

¹⁷ OJ L 102, 7.4.2004, p. 48–58

zavisnosti ćelijskog ciklusa mikroorganizma ili virusa, patogenosti i karakteristikama roditeljskog soja;

3) nečistoće vezane za postupak i nečistoće vezane za proizvod treba opisati u odgovarajućim djelovima dokumentacije, a posebno nečistoće koje uzrokuje replicirajući virus ako je vektor oblikovan tako da se ne može replicirati;

4) za plazmide se kvantifikacija različitih plazmidnih oblika sprovodi tokom cijelog roka upotrebe lijeka;

5) za genetski modifikovane ćelije treba ispitati svojstva ćelija prije i nakon genetske modifikacije, kao i prije i nakon nekog naknadnog postupka zamrzavanja/skladištenja.

Za genetski modifikovane ćelije, dodatno posebnim zahtjevima za lijekove za gensku terapiju, primjenjuju se uslovi kvaliteta za lijekove za terapiju somatskim ćelijama i lijekove dobijene tkivnim inženjeringom (vidjeti odjeljak 3.3.).

3.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim ćelijama i lijekove dobijene tkivnim inženjeringom

3.3.1. Uvod: gotov proizvod, aktivna supstanca i polazni materijali

Gotov lijek treba da sadrži aktivnu supstancu formulisano u konačno primarno pakovanje za predviđenu medicinsku upotrebu i u svoju konačnu kombinaciju za kombinovane lijekove za naprednu terapiju.

Aktivna supstanca se sastoji od uzgojenih ćelija i/ili tkiva.

Dodatne supstance (npr. potporne strukture, matriksi, sredstva, biomaterijali, biomolekule i/ili druge komponente) kombinovane sa manipulisanim ćelijama čiji su sastavni dio, smatraju se polaznim materijalima, čak i ako nisu biološkog porijekla.

Materijali korišćeni tokom proizvodnje aktivne supstance (npr. podloge, činioci rasta) koji ne čine dio aktivne supstance smatraju se sirovinama.

3.3.2. Posebni zahtjevi

Uz zahtjeve navedene u Odjeljcima 3.2.1. i 3.2.2., u Dijelu I ovog Priloga primjenjuju se sljedeći zahtjevi:

3.3.2.1. Polazni materijali

1) Potrebno je dostaviti sažetak informacija o doniranju, prikupljanju i ispitivanju ljudskog tkiva i ćelija koje se koriste kao polazni materijali i sastaviti u skladu sa Direktivom 2004/23/EC. Korišćenje nezdravih ćelija ili tkiva (npr. kancerogenog tkiva) kao polaznog materijala treba opravdati.

2) Ako se objedinjuje alogena populacija ćelija, potrebno je opisati strategije objedinjavanja i mjere kako bi se obezbijedila sljedljivost.

3) Moguća varijabilnost uvedena putem ljudskih ili životinjskih tkiva i ćelija prikazuje se u okviru validacije proizvodnog procesa, karakterizacije aktivne supstance i gotovog proizvoda, razvoja ispitivanja, određivanja specifikacija i stabilnosti.

4) Za ksenogene proizvode koji se temelje na ćelijama potrebno je obezbijediti informacije o porijeklu životinja (kao npr. geografskom porijeklu, brizi o životinjama, starosti), posebne kriterijume odobravanja, mjere za sprječavanje i praćenje infekcija kod izvornih životinja/životinja davaoca, ispitivanje životinja na zarazne agense, uključujući vertikalno prenosive mikroorganizme i viruse i dokaz o prikladnosti prostora i opreme za životinje.

5) Za proizvode koji se temelje na ćelijama dobijenim od genetski modificovanih životinja treba opisati posebna svojstva ćelija povezana sa genetskom modifikacijom. Potrebno je osigurati detaljan opis metode stvaranja i svojstava transgenih životinja.

6) Za genetsku modifikaciju ćelija primjenjuju se tehnički zahtjevi navedeni u odjeljku 3.2.

7) Potrebno je opisati i opravdati režim ispitivanja nekih dodatnih supstanci (potpornih struktura, matriksa, sredstava, biomaterijala, biomolekula ili drugih komponenata) koje se kombinuju sa uzgojenim ćelijama čiji su sastavni dio.

8) Za potporne strukture, matrikse i sredstva koje odgovaraju definiciji medicinskog sredstva ili aktivnog implantabilnog medicinskog sredstva potrebno je osigurati informacije propisane u odjeljku 3.4. o procjeni kombinovanog lijeka za naprednu terapiju.

3.3.2.2. Proces proizvodnje

1) Potrebno je validirati proces proizvodnje da bi se obezbijedila dosljednost serija i procesa, funkcionalna cjelovitost ćelija tokom proizvodnje i prevoza, sve do trenutka primjene i korišćenja, kao i ispravno stanje diferencijacije.

2) Ako se ćelije uzgajaju direktno u ili na matriksu, potpornoj strukturi ili sredstvu potrebno je obezbijediti informacije o validaciji procesa ćelijske kulture u vezi sa rastom ćelija, funkcijom i cjelovitošću kombinacije.

3.3.2.3. Karakterizacija i strategija za kontrolu

1) Potrebno je obezbijediti relevantne informacije o karakterizaciji ćelijske populacije ili ćelijske mješavine obzirom na identitet, čistoću (npr. slučajni mikrobnii agensi i ćelijske kontaminante), vijabilnost, potentnost, kariologiju, tumorogenost i prikladnost za namjeravanu medicinsku upotrebu. Genetska stabilnost ćelije treba da se dokaže.

2) Potrebno je obezbijediti kvalitativne i, ako je moguće, kvantitativne informacije o nečistoćama koje su povezane sa proizvodom ili postupkom, kao i informacije o svim materijalima koji mogu unijeti razgradne produkte tokom proizvodnje. Treba opravdati opseg određivanja nečistoća.

3) Ako se određena ispitivanja ne mogu sprovesti na aktivnoj supstanci ili gotovom proizvodu pri puštanju, nego samo na ključnim međuproduktima i/ili kao ispitivanje tokom procesa, to je potrebno opravdati.

4) Kada su biološki aktivne molekule (kao npr. faktori rasta, citokini) prisutne kao komponente proizvoda koji se temelji na ćelijama, potrebno je odrediti njihov učinak i međudjelovanje sa drugim komponentama aktivne supstance.

5) Kada je trodimenzionalna struktura dio predviđene funkcije, stanje diferencijacije, strukturna i funkcionalna organizacija ćelija i, po potrebi, generisani vanćelijski matriks, trebaju da budu uključeni u karakterizaciju tih proizvoda koji se temelje na ćelijama. Po potrebi, fizičko-hemijsku karakterizaciju treba dopuniti pretkliničkim istraživanjima.

3.3.2.4. Pomoćne supstance

Za pomoćne supstance korišćene u lijekovima koji se temelje na ćelijama ili tkivu (npr. komponente transportnog medijuma), primjenjuju se zahtjevi vezani za nove pomoćne supstance, kako je predviđeno u Dijelu I ovog Priloga, osim ako ne postoje podaci o interakciji između ćelija ili tkiva i pomoćnih supstanci.

3.3.2.5. Razvojna istraživanja

Opis razvojnog programa treba da obuhvati izbor materijala i procese. Posebno treba razmotriti cjelovitost ćelijske populacije kakva je u konačnoj formulaciji.

3.3.2.6. Referentni materijali

Treba da se dokumentuje i izvrši karakterizacija referentnog standarda koji je relevantan i specifičan za aktivnu supstancu i/ili gotov proizvod.

3.4. Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju koji sadrže medicinska sredstva

3.4.1. Ljekovi za naprednu terapiju koji sadrže medicinska sredstva kako je predviđeno u članu 7 Regulative EU 1394/2007.

Potrebno je opisati fizička svojstva i efikasnost proizvoda i metode oblikovanja proizvoda. Potrebno je opisati interakcije i kompatibilnost gena, ćelija i/ili tkiva i strukturnih komponenti.

3.4.2. Kombinovani lijekovi za naprednu terapiju kako je utvrđeno u članu 2 stav 1 tačka d) Regulative EU 1394/2007

Za ćelijski ili tkivni dio kombinovanog lijeka za naprednu terapiju primjenjuju se posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim ćelijama i lijekove dobijene tkivnim inženjeringom utvrđeni u Odjeljku 3.3., a u slučaju genetski modificovanih ćelija primjenjuju se posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju utvrđeni u Odjeljku 3.2.

Medicinsko sredstvo ili aktivno implantabilno medicinsko sredstvo može biti sastavni dio aktivne supstance. Kada se medicinsko sredstvo ili aktivno implantabilno medicinsko sredstvo kombinuje sa ćelijama u trenutku proizvodnje ili primjene gotovog proizvoda, oni se smatraju sastavnim dijelom gotovog proizvoda.

Potrebno je obezbijediti informacije u vezi sa medicinskim sredstvom ili aktivnim implantabilnim medicinskim sredstvom (koji je sastavni dio aktivne supstance ili gotovog proizvoda) koje su bitne za ocjenu kombinovanog lijeka za naprednu terapiju. Te informacije uključuju:

- 1) informacije o izboru i predviđenoj funkciji medicinskog sredstva ili aktivnog implantabilnog medicinskog sredstva i dokaz o njihovoj usaglašenosti sa drugim komponentama proizvoda;
- 2) dokaz o usaglašenosti dijela medicinskog sredstva sa osnovnim zahtjevima iz Priloga I Regulative 745/2019 ili o usaglašenosti dijela aktivnog implantabilnog medicinskog sredstva sa osnovnim zahtjevima navedenim u Prilogu I Regulative 746/2019;
- 3) po potrebi, dokaz o usaglašenosti medicinskog sredstva ili aktivnog implantabilnog medicinskog sredstva sa zahtjevima u vezi sa BSE/TSE navedenim u Regulativi (EU) No 722/2012 o posebnim

zahtjevima za aktivna implantabilna medicinska sredstva i medicinska sredstva koja se proizvode korišćenjem tkiva životinjskog porijekla¹⁸;

4) ako postoje, rezultate svake procjene dijela medicinskog sredstva ili dijela aktivnog implantabilnog medicinskog sredstva koju je izvršilo notifikovano tijelo, u skladu sa Regulativom 745/2019 ili Regulativom 746/2019.

Na zahtjev nadležnog tijela, notifikovano tijelo koje vrši procjenu iz stava 3 tačka 4 ovog odjeljka treba da mu stavi na raspolaganje sve informacije povezane sa rezultatima procjene u skladu sa Regulativom 745/2019 ili Regulativom 746/2019. To može da uključi informacije i dokumente koji su sadržani u predmetnom zahtjevu za procjenu usaglašenosti kada je to potrebno za ocjenu kombinovanog lijeka za naprednu terapiju u cjelini.

4. POSEBNI ZAHTJEVI KOJI SE ODNOSU NA MODUL 4

4.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju

Zahtjevi iz Dijela I Modula 4 ovog Priloga o farmakološkim i toksikološkim ispitivanjima lijekova ne moraju uvijek biti odgovarajući zbog jedinstvenih i različitih strukturnih i bioloških svojstava lijekova za naprednu terapiju. Tehnički zahtjevi iz Odjeljaka 4.1., 4.2. i 4.3. navedenih u nastavku, obrazlažu kako se zahtjevi iz dijela I ovog Priloga primjenjuju na lijekove za naprednu terapiju. Po potrebi, uzimajući u obzir specifičnosti lijekova za naprednu terapiju utvrđuju se dodatni zahtjevi.

U pretkliničkom izvještaju treba razmotriti i obrazložiti razloge za pretklinički razvoj i kriterijume za odabir relevantnih vrsta i modela (*in vitro* i *in vivo*). Odabrani životinjski model/modeli mogu uključivati imuno-kompromitovane, *knockout* životinje, životinje sa ljudskim obilježjima ili transgenične životinje. Potrebno je razmotriti korišćenje homolognih modela (npr. mišjih ćelija koje se analiziraju na miševima) ili modela koji oponašaju bolest, posebno za studije imunogenosti i imunotoksičnosti.

Pored zahtjeva iz Dijela I, potrebno je osigurati bezbjednost, prikladnost i biološku kompatibilnost svih strukturnih komponenti (kao što su matriksi, potporne strukture i sredstva) i sve dodatne supstance (kao što su ćelijski proizvodi, biomolekule, biomaterijali i hemijske supstance), koje su prisutne u gotovom proizvodu. Uzimaju se u obzir njihova fizička, mehanička, hemijska i biološka svojstva.

4.2 Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju

Kako bi se odredio opseg i tip pretkliničkih ispitivanja neophodnih za određivanje odgovarajućeg nivoa podataka o bezbjednosti, potrebno je uzeti u obzir dizajn i vrstu lijeka za gensku terapiju.

4.2.1. Farmakologija

1) Potrebno je obezbijediti *in vitro* i *in vivo* ispitivanja o aktivnostima koje se odnose na predloženu terapijsku upotrebu (tj. farmakodinamska ispitivanja „o dokazu koncepta“) koristeći modele i relevantne životinjske vrste koje su dizajnirane tako da prikazuju da li sekvenca nukleinske kiseline dostiže svoj predviđeni cilj (ciljni organizam ili ćelije) i da li ispunjava svoju predviđenu funkciju (nivo ekspresije i funkcionalnu aktivnost). Potrebno je odrediti trajanje funkcije sekvence nukleinske kiseline i predloženi režim doziranja u kliničkim ispitivanjima.

¹⁸ OJ L 212, 09/08/2012, p. 3–12

2) Selektivnost cilja: kada je namjena lijeka za gensku terapiju selektivna funkcionalnost ili funkcionalnost ograničena ciljem, potrebno je obezbijediti ispitivanja kojima se potvrđuje specifičnost i trajanje funkcionalnosti i aktivnosti u ciljnim ćelijama i tkivima.

4.2.2. Farmakokinetika

1) Ispitivanja biološke distribucije treba da uključe ispitivanje postojanosti, klirensa i mobilizacije. Studije o biološkoj raspodjeli dodatno treba da obrazlože rizik transmisije linije zametnih ćelija.

2) U okviru procjene rizika po životnu sredinu potrebno je predvidjeti ispitivanja vezana za rasipanje i rizik prenosa na treće strane, osim ako nije drugačije opravdano u zahtjevu na osnovu tipa predmetnog proizvoda.

4.2.3. Toksikologija

1) Potrebno je ocijeniti toksičnost gotovog lijeka za gensku terapiju. Dodatno, u zavisnosti od tipa proizvoda, uzima se u obzir individualno testiranje aktivne supstance i pomoćnih supstanci, te se procjenjuje *in vivo* efekat proizvoda povezanih s izraženom sekvencom nukleinske kiseline koji nijesu namijenjeni za fiziološku funkciju.

2) Ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze mogu se kombinovati sa farmakološkim i farmakokinetičkim ispitivanjima, kako bi se npr. ispitala postojanost.

3) Potrebno je predvidjeti ispitivanja toksičnosti ponavljanih doza kada se planira ponovljena primjena kod ljudi. Način i sistem primjene treba pažljivo da odražava planirano kliničko doziranje. U slučajevima u kojima pojedinačno doziranje može da dovede do produženja funkcionalnosti sekvence nukleinske kiseline kod ljudi, potrebno je razmotriti ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza. Zavisno od postojanosti lijeka za gensku terapiju i očekivanih potencijalnih rizika, ova ispitivanja mogu trajati duže od standardnih toksikoloških ispitivanja. Potrebno je obrazložiti trajanje.

4) Potrebno je ispitati genotoksičnost. Ipak, standardna ispitivanja genotoksičnosti treba da se sprovedu samo onda kada su ona neophodna za ispitivanje specifične nečistoće ili komponente terapijskog sistema.

5) Potrebno je ispitati karcinogenost. Nijesu potrebne standardne kancerogene studije životnog vijeka glodara. Ipak, zavisno od vrste proizvoda, potrebno je procijeniti tumorogeni potencijal kod relevantnih *in vivo/in vitro* modela.

6) Reproductivna i razvojna toksičnost: Potrebno je sprovesti ispitivanja o efektima na plodnost i opštu reproduktivnu funkciju. Potrebno je sprovesti ispitivanja toksičnosti u embrio-fetalnoj i perinatalnoj fazi kao i ispitivanja transmisije linije zametnih ćelija, ako nije drugačije validno opravdano u zahtjevu na osnovu tipa predmetnog proizvoda.

7) Dodatna ispitivanja toksičnosti

— Ispitivanja o integraciji: potrebno je sprovesti ispitivanja o integraciji za svaki lijek za gensku terapiju, osim ako nesprovođenje takvih ispitivanja nije naučno opravdano, npr. zato što sekvence nukleinske kiseline ne ulaze u jedro ćelije. Za lijekove za gensku terapiju za koje se ne očekuje da imaju sposobnost integracije treba sprovesti ispitivanja o integraciji ako podaci o biološkoj distribuciji upućuju na rizik transmisije linije zametnih ćelija.

— Imunogenost i imunotoksičnost: potrebno je proučavati moguće imunogene i imunotoksične efekte.

4.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim ćelijama i lijekove dobijene tkivnim inženjeringom

4.3.1. Farmakologija

- 1) Primarna farmakološka ispitivanja treba da budu primjerena za pružanje dokaza koncepta. Potrebno je proučavati interakciju proizvoda koji se baziraju na ćelijama sa tkivom koje ih okružuje.
- 2) Potrebno je odrediti količinu proizvoda za postizanje željenog efekta/efikasne doze i, zavisno od vrste proizvoda, učestalost doziranja.

Treba uzeti u obzir sekundarna farmakološka ispitivanja kao bi se procijenio potencijal fizioloških efekata koji nijesu povezani sa željenim terapijskim efektom lijekova za terapiju somatskim ćelijama, lijekove dobijene tkivnim inženjeringom ili dodatnih supstanci, budući da uz izlučivanje relevantnih protein(a) može doći do izlučivanja biološki aktivnih molekula ili relevantni proteini mogu biti usmjereni u neželjena ciljna područja.

4.3.2. Farmakokinetika

- 1) Nijesu potrebne konvencionalne farmakokinetičke studije za ispitivanje resorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja. Ipak, potrebno je ispitati parametre poput vijabilnosti, dugovječnosti, raspodjele, rasta, diferencijacije i migracije, osim ako nije drukčije validno opravdano u zahtjevu na osnovu vrste predmetnog proizvoda.
- 2) Za lijekove za terapiju somatskim ćelijama i lijekove dobijene tkivnim inženjeringom koji proizvode sistemski aktivne biomolekule, potrebno je ispitati distribuciju, trajanje i količinu ekspresije tih molekula.

4.3.3. Toksikologija

- 1) Potrebno je procijeniti toksičnost gotovog lijeka. Uzima se u obzir individualno ispitivanje aktivnih supstanci, pomoćnih supstanci, dodatnih supstanci i svih nečistoća povezanih sa procesom.
- 2) Posmatranje može trajati duže nego u standardnim toksikološkim ispitivanjima i treba uzeti u obzir očekivani životni ciklus lijeka, kao i njegov farmakodinamski i farmakokinetički profil. Potrebno je obrazložiti trajanje.
- 3) Konvencionalna ispitivanja karcinogenosti i genotoksičnosti nijesu potrebna, osim u vezi sa potencijalom proizvoda za stvaranje tumora.
- 4) Potrebno je proučavati moguće imunogene i imunotoksične efekte.
- 5) U slučaju proizvoda koji se baziraju na ćelijama, a sadrže životinjske ćelije potrebno je obuhvatiti povezane specifične bezbjedonosne probleme kao što je prenošenje ksenogenih patogena ljudima.

5. POSEBNI ZAHTJEVI KOJI SE ODNOSU NA MODUL 5

5.1 Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju

5.1.1. Posebni zahtjevi u ovom odjeljku Dijela IV su dodatni zahtjevi onima utvrđenima u Modulu 5 u Dijelu I ovog Priloga.

5.1.2. Kada klinička primjena lijekova za naprednu terapiju zahtjeva posebnu primjenu druge terapije i uključuje hirurške postupke, potrebno je u cjelini ispitati i opisati terapijski postupak. Treba obezbijediti informacije o standardizaciji i optimizaciji tih postupaka tokom kliničkog razvoja.

Potrebno je obezbijediti informacije o medicinskim sredstvima koji se koriste tokom hirurških postupaka za primjenu, implantaciju ili davanje lijeka za naprednu terapiju, a koji mogu uticati na efikasnost ili bezbjednost lijeka za naprednu terapiju.

Potrebno je definisati posebna stručna znanja potrebna za primjenu, implantaciju, davanje ili prateće aktivnosti. Po potrebi, za zdravstvene radnike treba obezbijediti plan edukacije o postupcima primjene, implantacije ili davanja ovih proizvoda.

5.1.3. S obzirom na to da zbog prirode lijekova za naprednu terapiju njihov proizvodni proces može biti izmijenjen tokom kliničkog razvoja, moguća su dodatna ispitivanja da bi se dokazala uporedivost.

5.1.4. Tokom kliničkog razvoja potrebno je uzeti u obzir rizike koji nastaju zbog mogućih infektivnih uzročnika ili korišćenja materijala dobijenim od životinjskih izvora, kao i preduzete mjere za smanjivanje takvih rizika.

5.1.5. Odabir doza i plan upotrebe treba definisati u ispitivanjima za utvrđivanje doza.

5.1.6. Efikasnost predloženih indikacija je potrebno potkrijepiti relevantnim rezultatima iz kliničkih ispitivanja koristeći prikladne kliničke parametre za planiranu upotrebu. U određenim kliničkim uslovima može biti potreban dokaz o dugoročnoj efikasnosti. Treba obezbijediti strategiju za procjenjivanje dugoročne bezbjednosti.

5.1.7. Strategija za dugoročno praćenje bezbjednosti i efikasnosti se uključuje u plan upravljanja rizikom.

5.1.8. Za kombinovane lijekove za naprednu terapiju ispitivanja bezbjednosti i efikasnosti treba napraviti za i sprovesti na kombinovanim proizvodima kao cjelini.

5.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju

5.2.1. Farmakokinetička ispitivanja na ljudima

Farmakokinetička ispitivanja na ljudima uključuju sljedeće:

- 1) studije rasipanja koje obuhvataju izlučivanje lijekova za gensku terapiju;
- 2) studije o biološkoj distribuciji;
- 3) farmakokinetička ispitivanja lijekova i udjela ekspresije gena (npr. eksprimirani proteini ili genomska signatura).

5.2.2. Farmakodinamska ispitivanja na ljudima

Farmakodinamska ispitivanja na ljudima obuhvataju ekspresiju i funkciju slijeda nukleinske kiseline nakon primjene lijeka za gensku terapiju.

5.2.3. Studije o bezbjednosti

Studije o bezbjednosti se bave sljedećim osobinama:

- 1) pojavljivanje replicirajućeg vektora;

- 2) pojavljivanje novih sojeva;
- 3) preraspodjela postojećih genomskih sljedova;
- 4) neoplastična proliferacija zbog insercijske mutagenosti.

5.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim ćelijama

5.3.1. Ljekovi za terapiju somatskim ćelijama u kojima je način djelovanja baziran na proizvodnji definisane aktivne biomolekule/biomolekula

Za lijekove za terapiju somatskim ćelijama u kojima se način djelovanja bazira na proizvodnji definisane aktivne(-ih) biomolekule(-a), potrebno je, ako je moguće, uzeti u obzir farmakokinetički profil (posebno raspodjelu, trajanje i količinu ekspresije) tih molekula.

5.3.2. Biološka distribucija, postojanost i dugoročno usađivanje komponenti lijeka za terapiju somatskim ćelijama

Biološka distribucija, postojanost i dugoročno usađivanje komponenti lijeka za terapiju somatskim ćelijama uzima se u obzir tokom kliničkog razvoja.

5.3.3. Studije o bezbjednosti

Studije o bezbjednosti se bave sljedećim osobinama:

- 1) distribucija i usađivanje nakon davanja lijeka;
- 2) ektopično usađivanje;
- 3) onkogeno preoblikovanje i vjerodostojnost ćelijske linije, odnosno tkiva.

5.4. Posebni zahtjevi za lijekove dobijene tkivnim inženjeringom

5.4.1. Farmakokinetička ispitivanja

Kada konvencionalna farmakokinetička ispitivanja nisu relevantna za lijekove dobijene tkivnim inženjeringom, biološka distribucija, postojanost i razgradnja lijekova dobijenih tkivnim inženjeringom uzimaju se u obzir tokom kliničkog razvoja.

5.4.2. Farmakodinamska ispitivanja

Farmakodinamska ispitivanja treba da se dizajniraju i prilagode specifičnostima lijekova dobijenih tkivnim inženjeringom. Treba pružiti dokaz koncepta i kinetiku proizvoda da bi se postigla predviđena regeneracija, popravljavanje ili zamjena. Uzimaju se u obzir odgovarajući farmakodinamski markeri povezani sa predviđenom funkcijom/ama i strukturom.

5.4.3. Studije o bezbjednosti

Primjenjuje se odjeljak 5.3.3.

432.

Na osnovu člana 221 stav 3, člana 239 stav 6, člana 246 st. 3 i 6 i člana 250 stav 8 Zakona o lijekovima („Službeni list CG”, broj 14/26), Upravni odbor Instituta za lijekove i medicinska sredstva, uz saglasnost Ministarstva poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede, donosi

P R A V I L N I K

O USLOVIMA ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK ZA VETERINARSKU UPOTREBU

I OSNOVNE ODREDBE

Član 1

Ovim pravilnikom propisuju se bliži način podnošenja sadržaj zahtjeva i potrebna dokumentacija za izdavanje dozvole za lijek za veterinarsku upotrebu (u daljem tekstu: dozvola za veterinarski lijek), sadržaj dozvole za veterinarski lijek, sadržaj sažetka karakteristika lijeka, sadržaj i način obilježavanja veterinarskog lijeka, spisak skraćenica i piktograma i pravila o veličini jedinica malih unutrašnjih pakovanja, kao i sadržaj uputstva za veterinarski lijek, lista varijacija koje ne zahtijevaju procjenu, bliži uslovi, klasifikacija, postupci i potrebna dokumentacija za varijaciju dozvole za veterinarski lijek, kao i bliži postupak suspendovanja i ukidanja dozvole za veterinarski lijek.

Član 2

Izrazi koji se u ovom pravilniku koriste za fizička lica u muškom rodu podrazumijevaju iste izraze u ženskom rodu.

Član 3

Izrazi upotrijebljeni u ovom pravilniku imaju sljedeće značenje:

1) **referentna država članica Evropske unije** je država koja u decentralizovanom postupku ili u postupku međusobnog priznavanja izrađuje i izdaje Izvještaj o procjeni lijeka;

2) **izvještaj o procjeni lijeka (*Assessment Report*)** je dokument koji izrađuje Evropska Agencija za lijekove (EMA) ili nadležni organ države članice Evropske unije, i koji sadrži analizu i zaključke o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti veterinarskog lijeka na osnovu ekspertske procjene dostavljene dokumentacije, uključujući regulatorne preporuke i osnov za donošenje odluka o izdavanju ili varijaciji dozvole za veterinarski lijek.

II USLOVI ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA VETERINARSKI LIJEK

Član 4

Zahtjev za izdavanje dozvole za veterinarski lijek podnosi se Institutu za lijekove i medicinska sredstva (u daljem tekstu: Institut) u skladu sa Zakonom o lijekovima (u daljem tekstu: Zakon) i ovim pravilnikom.

Podnosilac zahtjeva iz stava 1 ovog člana može biti fizičko ili pravno lice sa sjedištem u Crnoj Gori.

Zahtjev iz stava 1 ovog člana sadrži najmanje:

- 1) naziv i adresu podnosioca zahtjeva;
- 2) podatke o lijeku (zaštićeni naziv, internacionalni nezaštićeni naziv (INN), farmaceutski oblik, jačina, pakovanje lijeka);
- 3) naziv i adresu proizvođača lijeka;
- 4) Anatomsko-terapijsko-hemijsku veterinarsku (ATCvet) klasifikacionu šifru;
- 5) predlog režima izdavanja veterinarskog lijeka;
- 6) ciljnu vrstu životinja za koje je lijek namijenjen;

7) vrstu zahtjeva, odnosno pravni osnov za izdavanje dozvole za lijek (poziv na odgovarajući član Zakona);

8) podatak da li veterinarski lijek ima dozvolu za lijek izdatu u Evropskoj uniji, i ukoliko ima, vrstu i broj postupka po kome je dozvola izdata; i

9) datum i potpis odgovornog lica za postupak izdavanja dozvole.

Zahtjev iz stava 3 ovog člana podnosi se za svaki farmaceutski oblik, jačinu i pakovanje lijeka, na obrascu koji se objavljuje na internet stranici Instituta.

Član 6

Uz zahtjev za izdavanje dozvole za veterinarski lijek podnose se:

- 1) podaci iz Priloga I, koji je dat uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni dio;
- 2) tehnička dokumentacija koja je potrebna za dokazivanje kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti veterinarskog lijeka iz Priloga II koji je dat uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni dio;
- 3) sažetak glavnog dokumenta sistema farmakovigilance (u daljem tekstu: PSMF);
- 4) dokaz da su plaćene propisane naknade.

Ako se zahtjev odnosi na antimikrobni veterinarski lijek, uz informacije, pored tehničke dokumentacije i sažetka iz stava 1 ovog člana dostavlja se i:

- 1) dokumentaciju o neposrednim ili posrednim rizicima po javno zdravlje ili zdravlje životinja ili životnu sredinu koji nastaju zbog upotrebe antimikrobnog veterinarskog lijeka na životinjama;
- 2) informacije o mjerama za smanjenje rizika za ograničivanje razvoja antimikrobne rezistencije vezane za upotrebu veterinarskog lijeka.

Član 7

Dokumentacija potrebna za izdavanje dozvole za veterinarski lijek (u daljem tekstu: dokumentacija) podnosi se u obliku evropskog (u daljem tekstu: EU dosije), koji se odnosi na lijekove za upotrebu u veterinarskoj medicini, u skladu sa smjernicama Evropske komisije.

Osnovni djelovi EU dosija su:

- 1) Dio 1 (Part 1): Sažetak dosijea
- 2) Dio 2 (Part 2): Dokumentacija o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)
- 3) Dio 3 (Part 3): Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i rezidua)
- 4) Dio 4 (Part 4): Dokumentacija o efikasnosti (pretkliničke studije i klinička ispitivanja)

Sadržaj i struktura dokumentacije iz stava 1 ovog člana data su u Prilogu II ovog pravilnika.

Član 8

Uz zahtjev za izdavanje dozvole za veterinarski lijek, pored podataka i dokumentacije propisane Zakonom i ovim pravilnikom, podnosilac zahtjeva dužan je da dostavi i pisano ovlašćenje nosioca dozvole za lijek u Evropskoj uniji ili proizvođača lijeka, kojim se potvrđuje da je podnosilac zahtjeva ovlašćen da ih zastupa u postupku izdavanja dozvole za lijek u Crnoj Gori.

Obrazac ovlašćenja iz stava 1 ovog člana objavljuje se na internet stranici Instituta.

Član 9

Institut u postupku izdavanja dozvole za lijek procjenjuje i prihvatljivost predloženog naziva lijeka.

Institut može da ocijeni neprihvatljivim predlog naziva lijeka, ako isti nije u skladu sa članom 7 stav 1 tač. 45) i 100) Zakona, kao i odredbama ovog pravilnika.

Novi naziv lijeka ne može da bude takav da:

- 1) dovodi u zabludu zbog sličnosti sa naučnim/internacionalnim nezaštićenim nazivom ili uobičajenim nazivom;

- 2) dovodi u zabludu zbog sličnosti sa odobrenim nazivom drugog lijeka;
- 3) dovodi u zabludu zbog upućivanja na terapijsko djelovanje lijeka;
- 4) dovodi u zabludu u pogledu sastava lijeka;
- 5) dovodi u zabludu u odnosu na bezbjednost primjene lijeka;
- 6) sadrži poruke promotivnog karaktera;
- 7) dovodi u zabludu u odnosu na režim izdavanja lijeka.

Član 10

Uz zahtjev za izdavanje dozvole za veterinarski lijek po ubrzanom postupku u skladu sa članom 232 Zakona, pored dokumentacije propisane ovim pravilnikom podnosi se i:

1) identična dokumentacija (konsolidovani fajl koji obuhvata Part 1 - 4) koja je odobrena u centralizovanom postupku (u daljem tekstu: CP), decentralizovanom postupku (u daljem tekstu: DC) ili postupku međusobnog priznavanja (u daljem tekstu: MRP)

2) izjava kojom se potvrđuje da je dokumentacija na osnovu koje se zahtijeva izdavanje dozvole za lijek u Crnoj Gori identična dokumentaciji na osnovu koje je izrađen i izdat Izvještaj o procjeni lijeka, uključujući i sve varijacije koje su odobrene do dana podnošenja zahtjeva, odnosno da je dostavljena dokumentacija važeća u državama članicama Evropske unije. U slučaju da postoje razlike u odnosu na dokumentaciju odobrenu u CP, DC ili MRP, iste je potrebno jasno navesti i obrazložiti

3) spisak varijacija koje su podnijete i odobrene u CP, DC odnosno MRP do dana podnošenja zahtjeva Institutu, uz informaciju o statusu svake varijacije u postupku, kao i da li su implementirane u dosije koji je predat Institutu. Za varijacije koje su odobrene i implementirane, potrebno je dostaviti relevantna odobrenja iz CP, MRP odnosno DC postupka;

4) izvještaj o procjeni lijeka izdat od strane EMA ili referentne države članice u DC i MRP postupku. Dostaviti i pitanja i odgovore po danima procedure odnosno *Assessment of the response to the (outstanding) questions raised by RMS and CMSs*, te preliminarne izvještaje iz svih faza MRP odnosno DC procedure, ako su dostupni;

5) izjava podnosioca zahtjeva da će u slučaju trajnog ili privremenog ukidanja dozvole za lijek u Evropskoj uniji, kao i o svim hitnim bezbjednosnim mjerama, bez odlaganja obavijestiti Institut.

III SADRŽAJ DOZVOLE ZA LIJEK

Član 11

Dozvola za veterinarski lijek sadrži najmanje:

- 1) broj dozvole;
- 2) naziv i adresu nosioca dozvole;
- 3) naziv lijeka;
- 4) farmaceutski oblik lijeka;
- 5) jačinu lijeka;
- 6) kvalitativni i kvantitativni sastav aktivne/ih supstance/i;
- 7) vrstu i veličinu pakovanja lijeka;
- 8) naziv i adresu proizvođača odgovornog/ih za puštanje lijeka u promet;
- 9) anatomsko-terapijsko-hemijsku veterinarsku klasifikacionu šifru za lijek (ATCvet);
- 10) režim izdavanja lijeka;
- 11) uslove i obaveze u skladu sa članom 233 Zakona;
- 12) rok važenja dozvole.

IV SADRŽAJ SAŽETKA KARAKTERISTIKA VETERINARSKOG LIJEKA, OBILJEŽAVANJA I UPUTSTVA ZA VETERINARSKI LIJEK

Sažetak karakteristika lijeka

Član 12

Sažetak karakteristika veterinarskog lijeka mora, navedenim redoslijedom, da sadrži:

1. naziv veterinarskog lijeka, jačinu i farmaceutski oblik
2. kvalitativni i kvantitativni sastav aktivnih supstanci i kvalitativni sastav pomoćnih supstanci i drugih sastojaka navođenjem njihovog uobičajenog naziva ili hemijskog opisa i kvantitativnog sastava, ako je ovaj podatak neophodan za pravilnu primjenu veterinarskog lijeka.
3. kliničke podatke
 - 3.1. ciljne vrste životinja;
 - 3.2. indikacije za upotrebu, za svaku ciljnu vrstu;
 - 3.3. kontraindikacije;
 - 3.4. posebna upozorenja;
 - 3.5. posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka, uključujući posebne mjere opreza za bezbjednu upotrebu lijeka kod ciljne vrste životinja, posebna upozorenja za lica koja daju veterinarski lijek životinjama i posebna upozorenja za zaštitu životne sredine;
 - 3.6. učestalost i ozbiljnost neželjenih događaja;
 - 3.7. upotreba tokom graviditeta, laktacije i nošenja jaja;
 - 3.8. interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija;
 - 3.9. put primjene i doziranje;
 - 3.10. simptomi predoziranja i odgovarajuće mjere u hitnim slučajevima i antidoti u slučaju predoziranja, ako je potrebno;
 - 3.11. posebna ograničenja za upotrebu;
 - 3.12. posebne uslove za upotrebu, uključujući ograničenja upotrebe antimikrobnih i antiparazitskih veterinarskih lijekova da bi se ograničio rizik od razvoja rezistencije;
 - 3.13. kada je primjenjivo, karencu, čak i kada je period karence nula;
4. farmakološke podatke
 - 4.1. Anatomsko-terapijsko-hemijsku klasifikaciju („ATCvet kod”);
 - 4.2. farmakodinamika;
 - 4.3. farmakokinetika;

Za imunološki veterinarski lijek se umjesto tačaka 4.1., 4.2. i 4.3. navode imunološki podaci;
5. farmaceutske podatke
 - 5.1. glavne inkompatibilnosti;
 - 5.2. rok upotrebe, kada je potrebno i rok upotrebe nakon rekonstitucije lijeka ili nakon prvog otvaranja unutrašnjeg pakovanja;
 - 5.3. posebna uputstva za čuvanje lijeka;
 - 5.4. vrsta i sastav unutrašnjeg pakovanja;
 - 5.5. zahtjev da se za uklanjanje neiskorišćenih veterinarskih lijekova ili otpada koji je nastao prilikom njihove upotrebe koristi šema povraćaja lijekova, i, po potrebi, dodatne mjere opreza u vezi sa odlaganjem opasnog otpada od neupotrijebljenih veterinarskih lijekova ili otpada koji je nastao prilikom njihove upotrebe;
6. naziv nosioca dozvole za lijek;
7. broj dozvole za lijek;
8. datum prve dozvole za lijek;
9. datum posljednje revizije sažetka karakteristika lijeka;
10. ako je primjenjivo, za veterinarske lijekove iz čl. 227 ili 228 zakona, izjavu:

- „dozvola za lijek za ograničeno tržište, pa je procjena zasnovana na prilagođenim zahtjevima za dokumentaciju”; ili

- „dozvola za lijek pod posebnim okolnostima, pa je procjena zasnovana na prilagođenim zahtjevima za dokumentaciju”;

11. podatke o sistemu za sakupljanje iz člana 310 zakona, za predmetni lijek;

12. klasifikaciju veterinarskog lijeka u skladu sa članom 237 st. 1-3 zakona.

Kod generičkih veterinarskih lijekova mogu da se izostave djelovi sažetka karakteristika referentnog veterinarskog lijeka koji se odnose na indikacije ili farmaceutske oblike koji su u trenutku stavljanja u promet generičkog veterinarskog lijeka zaštićeni patentnim pravom u Crnoj Gori, odnosno državi Evropske unije.

Obilježavanje unutrašnjeg pakovanja veterinarskih lijekova

Član 13

Na unutrašnjem pakovanju veterinarskog lijeka navode se najmanje sljedeći podaci, a u slučaju iz člana 14 stav 4 ovog pravilnika, navode se samo sljedeći podaci:

- 1) naziv veterinarskog lijeka, jačina i farmaceutski oblik;
- 2) kvalitativni i kvantitativni sastav aktivne/ih supstance/i po jedinici doziranja ili prema obliku primjene lijeka za određenu zapreminu ili masu, upotrebom uobičajenog naziva;
- 3) broj serije lijeka;
- 4) naziv i adresa nosioca dozvole za lijek ili proizvođača (ili njegov logo);
- 5) ciljna vrsta životinja;
- 6) datum isteka roka upotrebe lijeka (mjesec i godina);
- 7) posebni uslovi čuvanja, ako postoje;
- 8) put primjene i
- 9) ako je primjenljivo, karenca, čak i ako je nula.

Podaci iz stava 1 ovog člana ispisuju se čitkim i jasno razumljivim slovima odnosno skraćenicama ili piktogramima iz čl. 18 i 19 ovog pravilnika.

Podaci iz stava 1 ovog člana mogu da se dopune i identifikacionim kodom za veterinarski lijek.

Obilježavanje spoljašnjeg pakovanja veterinarskih lijekova

Član 14

Na spoljašnjem pakovanju veterinarskog lijeka navode se samo sljedeći podaci:

- 1) podaci iz člana 13 stav 1 ovog pravilnika;
- 2) sadržaj po masi, zapremini ili broju jedinica unutrašnjeg pakovanja veterinarskog lijeka;
- 3) upozorenje da se veterinarski lijek mora čuvati van vidokruga i domašaja djece;
- 4) upozorenje da je veterinarski lijek namijenjen samo za primjenu na životinjama;
- 5) preporuka da se pročita uputstvo za veterinarski lijek;
- 6) u slučaju homeopatskih veterinarskih lijekova, tekst „homeopatski veterinarski lijek”;
- 7) u slučaju veterinarskog lijeka koji se ne izdaje na veterinarski recept, indikaciju ili indikacije za upotrebu;
- 8) broj dozvole za lijek.

Na spoljašnjem pakovanju umjesto broja dozvole za lijek za veterinarski lijek može da se navede identifikacioni kod za veterinarski lijek.

Podaci iz stava 1 ovog člana ispisuju se čitkim i jasno razumljivim slovima odnosno skraćenicama ili piktogramima iz čl. 18 i 19 ovog pravilnika.

Ako veterinarski lijek nema spoljašnje pakovanje podaci iz st. 1 i 2 ovog člana navode se na unutrašnjem pakovanju.

Obilježavanje malih jedinica unutrašnjeg pakovanja veterinarskog lijeka

Član 15

Izuzetno od člana 13 ovog pravilnika, jedinice unutrašnjeg pakovanja koje su premale da sadrže čitljivo ispisane podatke propisane tim članom, moraju da sadrže samo sljedeće podatke:

- 1) naziv veterinarskog lijeka;
- 2) kvantitativne podatke za aktivnu/e supstancu/e;
- 3) broj serije;
- 4) datum isteka roka upotrebe lijeka (mjesec i godina).

Unutrašnje pakovanje iz stava 1 ovog člana mora da ima spoljašnje pakovanje u kom se navode podaci iz člana 14 st. 1-3 ovog pravilnika.

Član 16

Pod malim jedinicama unutrašnjeg pakovanja u smislu člana 15 ovog pravilnika podrazumijevaju se sljedeće vrste unutrašnjeg pakovanja:

- 1) blisteri ili trake;
- 2) ampule i mala jednodozna pakovanja koja nisu ampule;
- 3) pakovanje koje je u direktnom kontaktu sa veterinarskim lijekom i ima nominalnu zapreminu do najviše 50 ml.

Izuzetno, od stava 1 tačke c) ovog člana, višejezične jedinice unutrašnjeg pakovanja čija nominalna zapremina nije veća od 100 ml se smatraju malim jedinicama unutrašnjeg pakovanja ako su ispunjeni sljedeći uslovi:

- 1) jedinica unutrašnjeg pakovanja je premala ili ima oblik ili konfiguraciju koja onemogućava da se na čitljiv način unesu informacije iz člana 13 stav 1 ovog pravilnika;
- 2) veterinarski lijek je klasifikovan da se izdaje na veterinarski recept u skladu sa članom 237 zakona.

Dodatni podaci na unutrašnjem ili spoljašnjem pakovanju veterinarskog lijeka

Član 17

Izuzetno od čl. 13 stav 1, člana 14 stav 1 i člana 15 stav 1 ovog pravilnika, Institut može, na zahtjev podnosioca zahtjeva, da odobri da podnosilac zahtjeva na unutrašnje ili spoljašnje pakovanje veterinarskog lijeka uključi i dodatne korisne podatke koji su u skladu sa sažetkom karakteristika lijeka, a koje se ne smatraju oglašavanjem veterinarskog lijeka.

Skraćenice i piktogrami koje se koriste na pakovanju veterinarskih lijekova

Član 18

Skraćenice i piktogrami dati su u prilogu III i IV ovog pravilnika i čine njegov sastavni dio.

Skraćenice i piktogrami mogu da se koriste kao zamjena pisanih informacija koje moraju da se navedu na obilježavanju unutrašnjeg pakovanja i na spoljašnjem pakovanju veterinarskog lijeka u skladu sa članom 13 stav 1 i član 14 stav 1 ovog pravilnika.

Skraćenice i piktogrami koji nisu navedeni u prilogu III i prilogu IV ovog pravilnika ne mogu da se koriste kao zamjena pisanih informacija iz stava 2 ovog člana.

Član 19

Skraćenice i piktogrami se koriste samo kao zamjena za odgovarajući tekst kako je utvrđeno u prilogima i ne smiju se koristiti kao zamjena za druge informacije o veterinarskom lijeku.

Skraćenice i piktogrami koje se upotrebljavaju pri obilježavanju veterinarskog lijeka moraju da se objasne u cjelosti u uputstvu za veterinarski lijek.

Skraćenice se prikazuju u formatu koji je propisan u prilogu III ovog pravilnika.

Piktogrami:

- 1) moraju da budu proporcionalni ukupnoj veličini obilježavanja unutrašnjeg pakovanja ili spoljašnjeg pakovanja veterinarskog lijeka;
- 2) moraju da budu predstavljeni u dovoljno čitljivom obliku;
- 3) imaju crni simbol i nemaju dodatne vizuelne detalje, kao što je sjenčenje;
- 4) su jasno istaknuti u odnosu na boju i izgled obilježavanja unutrašnjeg pakovanja ili spoljašnjeg pakovanja;
- 5) svojim položajem ne ometaju čitljivost ostalih informacija na obilježavanju unutrašnjeg pakovanja ili spoljašnjeg pakovanja.

Uputstvo za veterinarski lijek

Član 20

Nosilac dozvole za lijek je dužan da obezbijedi uputstvo za lijek za svaki veterinarski lijek, koje sadrži najmanje sljedeće podatke:

- 1) naziv i adresu nosioca dozvole za lijek i proizvođača, odnosno, gdje je to primjenjivo, predstavnika nosioca dozvole za lijek;
- 2) naziv veterinarskog lijeka, jačina i farmaceutski oblik;
- 3) kvalitativni i kvantitativni sastav aktivne/ih supstance/i;
- 4) ciljne vrste životinja, doziranje za svaku vrstu životinja, način i put primjene i, ako je potrebno, savjet za pravilnu primjenu lijeka;
- 5) indikacije za upotrebu;
- 6) kontraindikacije i neželjene događaje;
- 7) period karence, ako je primjenljiv, čak i ako je taj period nula;
- 8) posebna upozorenja za čuvanje lijeka, ako postoje;
- 9) važne informacije za bezbjednost ili zaštitu zdravlja, uključujući posebne mjere opreza u vezi sa upotrebom i druga upozorenja;
- 10) podatke o sistemu za sakupljanje iz člana 310 Zakona;
- 11) broj dozvole za lijek;
- 12) kontakt podatke nosioca dozvole za lijek, ili njegovog predstavnika, radi prijave sumnje na neželjeno dejstvo lijeka;
- 13) klasifikaciju veterinarskog lijeka u skladu sa članom 237 st. 1-3 Zakona.

Uputstvo za veterinarski lijek može da sadrži dodatne informacije u vezi sa distribucijom, posjedovanjem ili potrebnim mjerama opreza u skladu sa dozvolom za lijek, pod uslovom da te informacije nisu promotivne prirode, a dodatne informacije navode se u uputstvu za lijek na način da su jasno odvojene od podataka iz stava 1 ovog člana.

Uputstvo za veterinarski lijek mora da bude čitko napisano i dizajnirano, jasno i razumljivo, uz upotrebu izraza koji su razumljivi široj javnosti.

Izuzetno od stava 1 ovog člana, podaci potrebni u skladu sa ovim članom mogu da se navedu na pakovanju veterinarskog lijeka.

Opšti zahtjev za informacije o lijeku

Član 21

Podaci iz čl. 13, 14, 15 i 17 ovog pravilnika treba da budu u skladu sa odobrenim sažetkom karakteristika lijeka iz člana 12 ovog pravilnika.

Uputstvo za registrovani homeopatski veterinarski lijek

Član 22

Izuzetno od člana 20 stav 1 ovog pravilnika, u uputstvu za homeopatski veterinarski lijek koji je registrovan u skladu sa članom 229 Zakona navode se najmanje sljedeći podaci:

- 1) naučni naziv matične homeopatske sirovine ili sirovina, stepen razrjeđenja sa oznakama Evropske farmakopeje ili važeće farmakopeje neke od zemalja Evropske unije;

- 2) naziv i adresa nosioca upisa u registar za homeopatski veterinarski lijek i po potrebi proizvođača;
- 3) način primjene i, ako je potrebno, put primjene;
- 4) farmaceutski oblik;
- 5) posebna upozorenja za čuvanje lijeka, ako postoje;
- 6) ciljne vrste životinja, i po potrebi dozu za svaku vrstu;
- 7) posebna upozorenja, po potrebi;
- 8) broj dozvole za lijek, odnosno upisa u Registar homeopatskih veterinarskih lijekova;
- 9) period karence, ako je primjenljivo;
- 10) tekst „homeopatski veterinarski lijek”.

Član 23

Institut može, u postupku izdavanja dozvole za lijek, na obrazloženi zahtjev podnosioca zahtjeva, da odobri upotrebu spoljašnjeg pakovanja veterinarskog lijeka koje je obilježeno na stranom jeziku, pod uslovom da je takvo pakovanje odobreno u zemlji porijekla, da je Institutu predata identična dokumentacija kao dokumentacija koja je odobrena u zemlji porijekla i da godišnja potrošnja tog lijeka u Crnoj Gori neće prelaziti 1000 kutija. U takvim slučajevima, Institut odobrava i upotrebu dodatne naljepnice na crnogorskom jeziku, koja se stavlja na spoljašnje pakovanje lijeka.

Dodatna naljepnica iz stava 1 ovog člana mora da sadrži podatke iz člana 14 ovog pravilnika, osim podataka koji su razumljivi i jasno vidljivi na originalnom pakovanju (rok upotrebe, broj serije).

Sve informacije o lijeku na dodatnoj naljepnici moraju da budu čitljive, razumljive i neizbrisive.

Član 24

Institut može, u postupku izdavanja dozvole za lijek, na obrazloženi zahtjev podnosioca zahtjeva, da odobri upotrebu spoljašnjeg pakovanja lijeka koje je obilježeno na jeziku koji je u službenoj upotrebi u Crnoj Gori, pod uslovom da je takvo pakovanje odobreno u zemlji porijekla, kao i da je Institutu predata identična dokumentacija kao dokumentacija koja je odobrena u zemlji porijekla pakovanja. U takvim slučajevima, Institut odobrava i upotrebu dodatne naljepnice na crnogorskom jeziku, koja se stavlja na spoljašnje pakovanje lijeka.

Dodatna naljepnica iz stava 1 ovog člana mora da sadrži sljedeće podatke:

- 1) naziv i adresu nosioca dozvole za lijek u Crnoj Gori;
- 2) broj dozvole za lijek u Crnoj Gori.

Na dodatnoj naljepnici iz stava 1 ovog člana, mogu da se navedu naziv lijeka, farmaceutski oblik, jačina i veličina pakovanja, ako je to izvodljivo.

Podaci sa dodatne naljepnice iz stava 1 ovog člana, alternativno, mogu da budu direktno odštampani na kutiji lijeka, ukoliko je za to prethodno pribavljena saglasnost od nadležnog tijela u zemlji porijekla pakovanja.

Član 25

Obezbjedivanje dodatne naljepnice iz čl. 23 i 24 ovog pravilnika vrši proizvođač veterinarskog lijeka ili nosilac dozvole za promet na veliko veterinarskog lijeka.

Član 26

Prilaganje uputstva za lijek, u slučaju iz čl. 23 i 24 ovog pravilnika, vrši proizvođač ili nosilac dozvole za promet na veliko lijeka.

Član 27

Lijek za koji je Institut izdao saglasnost za nabavku, odnosno uvoz u skladu sa članom 219 Zakona, obilježava se dodatnom naljepnicom na kojoj se navode podaci o uvozniku i broju izdate saglasnosti za uvoz od strane Instituta.

V USLOVI, NAČIN I DOKUMENTACIJA ZA VARIJACIJE DOZVOLE ZA VETERINARSKI LIJEK

Član 28

Nosilac dozvole za veterinarski lijek, obavezan je da prati naučno-tehnički razvoj struke, farmakovigilantne i druge podatke o lijeku i obavještava Institut o svim novim nalazima o ocjeni kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti lijeka i podnosi zahtjev za varijaciju dozvole za lijek (u daljem tekstu: varijacije), u skladu sa novim nalazima o veterinarskom lijeku.

Član 29

Varijacije iz člana 28 ovog pravilnika klasifikuju se na varijacije koje ne zahtijevaju procjenu i varijacije koje zahtijevaju procjenu, u skladu sa kriterijumima iz člana 246 Zakona.

Varijacije koje ne zahtijevaju procjenu

Član 30

Za varijacije navedene u Prilogu V ovog pravilnika, koje ispunjavaju zahtjeve iz tog priloga, nije potrebna procjena.

Za varijacije iz stava 1 ovog člana nosilac dozvole podnosi Institutu zahtjev za prijavu varijacije u skladu sa članom 247 zakona.

Uz zahtjev za prijavu varijacije iz stava 2 ovog člana podnosilac zahtjeva treba da priloži sljedeću dokumentaciju:

- 1) ispunjen obrazac zahtjeva koji se objavljuje na internet stranici Instituta, potpisan od strane odgovornog lica podnosioca zahtjeva;
- 2) dokumentaciju iz priloga V ovog pravilnika koja se odnosi na varijaciju i koja daje dovoljno podataka za njenu procjenu i
- 3) dokaz da su plaćene propisane naknade.

Zahtjev za varijacije koje zahtijevaju procjenu

Član 31

Kada varijacija nije navedena u Prilogu V ovog pravilnika, nosilac dozvole podnosi Institutu zahtjev za varijaciju za koju je potrebna procjena u skladu sa članom 248 Zakona.

Zahtjev iz stava 1 ovog člana sadrži najmanje:

- 1) opis varijacije;
- 2) podatke člana 6 ovog pravilnika, u dijelu koji je relevantan za varijaciju;
- 3) podatke o dozvoli za lijek na koju utiče zahtjev;
- 4) ako varijacija dovodi do posljedičnih izmjena uslova iste dozvole za lijek, opis posljedičnih izmjena.

Uz zahtjev za prijavu varijacije iz stava 1 ovog člana podnosi se:

- 1) dokumentacija koja se odnosi na varijaciju i koja daje dovoljno podataka za njenu procjenu, u skladu sa smjericom iz člana 32 ovog pravilnika;
- 2) dokaz da su plaćene propisane naknade.

Zahtjev iz stava 1 ovog člana se podnosi na obrascu koji se objavljuje na internet stranici Instituta.

Član 32

Varijacije koje zahtijevaju procjenu klasifikuju se u skladu sa Smjernicom EMA/CMDv/7381/2021 o klasifikaciji varijacija koje zahtijevaju procjenu i potrebnoj dokumentaciji uz zahtjev za odobrenje varijacije.

Član 33

Uz zahtjev za prijavu/odobrenje varijacije za lijek koji je dobio dozvolu u Crnoj Gori po ubrzanom postupku u skladu sa članom 232 Zakona, pored dokumentacije propisane ovim pravilnikom, podnosi se i:

- 1) identična dokumentacija za varijaciju (varijacioni paket) kako je odobrena u CP, MRP ili DCP;
- 2) odobrenje varijacije u CP, MRP ili DCP;
- 3) izvještaj procjene izdat od strane EMA ili referentne države članice u DCP ili MRP, za varijacije tip IB i II.

Posljedične izmjene u informaciji o lijeku

Član 34

Kada varijacija podrazumijeva posljedične izmjene sažetka karakteristika lijeka, obilježavanja ili uputstva za lijek, ove izmjene se u smislu razmatranja zahtjeva smatraju dijelom iste varijacije.

Grupa varijacija

Član 35

Nosilac dozvole može da podnese zahtjev koji sadrži više varijacija koje nisu navedene u Prilogu iz člana 30 stav 1 ovog pravilnika u sljedećim slučajevima:

- 1) kada se više varijacija podnosi na istu dozvolu za lijek;
- 2) kada se jedna varijacija odnosi na različite dozvole za lijek.

VI UKIDANJE DOZVOLE ZA VETERINARSKI LIJEK

Član 36

Nosilac dozvole za lijek, u skladu sa članom 250 Zakona, podnosi Institutu zahtjev za ukidanje dozvole za veterinarski lijek, na obrascu koji se objavljuje na internet stranici Instituta.

Zahtjev iz stava 1 ovog člana podnosi se posebno za svaki farmaceutski oblik, jačinu i pakovanje lijeka.

Uz zahtjev iz stava 1 ovog člana podnosi se dokaz da su plaćene propisane naknade i druga potrebna dokumentacija na zahtjev Instituta.

VII PRELAZNE I ZAVRŠNE ODREDBE

Član 37

Veterinarski lijekovi kojima je izdata dozvola za lijek ili su podnijeli zahtjev za dozvolu za lijek prije stupanja na snagu ovog pravilnika mogu se upotrebljavati do 11 aprila 2029. godine čak iako skraćenice i piktogrami iz čl. 18 i 19 ovog pravilnika nisu usklađeni sa odredbama ovog pravilnika.

Veterinarski lijekovi kojima je izdata dozvola za lijek ili su podnijeli zahtjev za dozvolu za lijek prije stupanja na snagu ovog pravilnika mogu se upotrebljavati do 11 aprila 2031. godine čak iako obilježavanje malih jedinica unutrašnjeg pakovanja veterinarskog lijeka iz čl. 15 i 16 ovog pravilnika nije usklađeno sa ovim pravilnikom.

Član 38

Odredbe člana 12 stav 1 tačka 5.5. u dijelu koji se odnosi na zahtjev da se za uklanjanje neiskorišćenih veterinarskih lijekova ili otpada koji je nastao prilikom njihove upotrebe koristi šema povraćaja lijekova primjenjivaće se u skladu sa zakonom.

Član 39

Danom stupanja na snagu ovog pravilnika prestaju da važe odredbe Pravilnika o bližim uslovima za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet („Službeni list CG”, broj 21/16 i 55/19) u dijelu koji se odnosi na veterinarske lijekove.

Član 40

Ovaj pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objavljivanja u „Službenom listu Crne Gore”.

Broj: 3020/26/86/8-1364

U Podgorici, 19.02.2026. godine

Predsjednik Upravnog odbora,
dr **Jovan Milić**, spec. oftalmologije, s.r.

* U ovaj pravilnik prenijete su odredbe **Regulative 2019/6 Evropskog parlamenta i Savjeta** o veterinarskim lijekovima i prestanku važenja Direktive 2001/82/EC, **Delegirane Regulative Komisije (EU) 2021/805** kojom se menja Prilog II Regulative (EU) 2019/6 Evropskog parlamenta i Savjeta, **Delegirane Regulative Komisije (EU) 2023/183** kojom se menja Regulative (EU) 2019/6 Evropskog parlamenta i Savjeta u pogledu zahteva o usklađenosti sa dobrom laboratorijskom praksom za veterinarske lijekove navedene u Prilogu II te regulative i **Implementirajuće Regulative Komisije (EU) 2021/17** kojom se utvrđuje lista varijacija koje ne zahtevaju procenu u skladu sa Uredbom (EU) 2019/6 Evropskog parlamenta i Savjeta, kako je izmenjena **Implementirajućom Regulativom Komisije (EU) 2023/997** od 23.05.2023. godine, **Implementirajućom Regulativom Komisije (EU) 2024/916** od 26.03.2024. godine i **Implementirajućom Regulative Komisije (EU) 2025/163** od 30. januara 2025. godine kojom se menja Uredba za sprovođenje (EU) 2021/17 kojom se utvrđuje lista varijacija koje ne zahtevaju procenu u skladu sa Uredbom (EU) 2019/6 Evropskog parlamenta, **Implementirajuće Regulative Komisije (EU) 2024/875** kojom se usvaja lista skraćenica i piktograma ujednačenih za čitavu Uniju koje se koriste na pakovanju veterinarskih lijekova u svrhu primjene članova 10(2) i 11(3) Uredbe (EU) 2019/6 Evropskog parlamenta i Savjeta i **Implementirajuće Regulative Komisije (EU) 2024/878** kojom se usvajaju uniformisana pravila o veličini malih unutrašnjih jedinica pakovanja kako je navedeno u članu 12 Uredbe 2019/6 Evropskog parlamenta i Savjeta

PODACI IZ ČLANA 6 STAV 1 TAČKA a) OVOG PRAVILNIKA

1. Pravni osnov za zahtjev za izdavanje dozvole za lijek
2. Podnosioc zahtjeva:
 - 2.1. naziv i stalna adresu podnosioca zahtjeva i
 - 2.2. naziv i stalnu adresu proizvođača ili uvoznika gotovog veterinarskog lijeka i naziv i stalnu adresu proizvođača aktivnih supstanci;
 - 2.3. naziv i adresa mjesta na kojima se odvijaju različite faze proizvodnje, uvoza, kontrole i puštanja serije u promet (Šema povezanosti proizvođača za Crnu Goru)
3. Identifikacija veterinarskog lijeka
 - 3.1. naziv veterinarskog lijeka i anatomsko- terapijsko- hemijsko- veterinarska oznaka (ATCvet Code);
 - 3.2. aktivne supstance i, po potrebi, rastvarač
 - 3.3. jačinu ili, u slučaju imunološkog veterinarskog lijeka, biološka aktivnost, potencija ili titar
 - 3.4. farmaceutski oblik
 - 3.5. put primjene
 - 3.6. ciljne vrste
4. Podaci o proizvodnji i farmakovigilanci
 - 4.1 dokaz o dozvoli za proizvodnju ili sertifikat dobre proizvođačke prakse
 - 4.2 referentni broj glavnog dokumenta sistema farmakovigilance
5. Informacije o veterinarskom lijeku
 - 5.1 Predlog sažetka karakteristika lijeka sastavljen u skladu sa članom 12 ovog pravilnika
 - 5.2 Opis konačnog izgleda veterinarskog lijeka, uključujući pakovanje i obilježavanje
 - 5.3. Predloženi tekst sa podacima koje treba navesti na unutrašnjem pakovanju, spoljašnjem pakovanju i uputstvu za lijek u skladu sa čl. 13, 14, 15, 17, 20, 21 i 22 ovog pravilnika
6. Drugi podaci
 - 6.1 Listu zemalja u kojima je izdata dozvola za veterinarski lijek i u kojima su dozvole povučene
 - 6.2 Kopije svih sažetaka karakteristika lijeka izdatih u državama članicama Evropske unije
 - 6.3. Listu država u kojima je zahtjev podnesen ili odbijen
 - 6.4. Listu država članica Evropske unije u kojima je veterinarski lijek stavljen u promet
 - 6.5 Ekspertske izvještaje o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti veterinarskog lijeka.

TEHNIČKA DOKUMENTACIJA KOJA JE POTREBNA ZA DOKAZIVANJE KVALITETA, BEZBJEDNOSTI I EFIKASNOSTI VETERINARSKOG LIJEKA

Sadržaj

ODJELJAK 1 OPŠTA NAČELA I ZAHTJEVI

- I.1. Opšta načela
- I.2. Zahtjevi u pogledu sastava dosijea
 - I.2.1. Dio 1: Sažetak dosijea
 - I.2.2. Dio 2: Dokumentacija o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)
 - I.2.3. Dio 3: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i rezidua)
 - I.2.4. Dio 4: Dokumentacija o efikasnosti (pretkliničke studije i klinička ispitivanja)
 - I.2.5. Detaljni zahtjevi za različite vrste veterinarskih lijekova ili dokumentacije uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek

ODJELJAK II ZAHTJEVI ZA VETERINARSKO LJEKOVE OSIM ZA BIOLOŠKE VETERINARSKO LJEKOVE

- II.1. Dio 1.: Sažetak dosijea
- II.2. Dio 2.: Dokumentacija o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)
 - II.2A. Opis lijeka
 - II.2A1. Kvalitativni i kvantitativni sastav
 - II.2A2. Razvoj lijeka
 - II.2B. Opis proizvodnog postupka
 - II.2C. Proizvodnja i kontrola polaznih materijala
 - II.2C1. Aktivne supstance
 - II.2C1.1. Aktivne supstance navedene u farmakopejama
 - II.2C1.2. Aktivne supstance koje nijesu navedene u farmakopeji
 - II.2C1.3. Fizičko-hemijska svojstva koja mogu da utiču na bioraspoloživost
 - II.2C2. Pomoćne supstance
 - II.2C3. Pakovanje (kontejneri i sistemi zatvaranja)
 - II.2C3.1. Aktivna supstanca
 - II.2C3.2. Gotovi lijek
 - II.2C4. Supstance biološkog porijekla
 - II.2D. Kontrolna ispitivanja koja se sprovode na izolovanim međuproizvodima tokom proizvodnog procesa
 - II.2E. Kontrolna ispitivanja gotovog lijeka
 - II.2E1. Opšte karakteristike gotovog lijeka
 - II.2E2. Identifikacija i analiza aktivnih supstanci
 - II.2E3. Identifikacija i analiza komponenti pomoćnih supstanci
 - II.2E4. Mikrobiološke kontrole
 - II.2E5. Konzistentnost proizvedenih serija
 - II.2E6. Ostale kontrole
 - II.2F. Ispitivanja stabilnosti
 - II.2F1. Aktivne supstance
 - II.2F2. Gotov lijek
 - II.2G. Ostali podaci

- II.3 Dio 3: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i rezidua)
 - II.3A. Ispitivanja bezbjednosti
 - II.3A1. Precizna identifikacija lijeka i njegovih aktivnih supstanci
 - II.3A2. Farmakologija
 - II.3A2.1. Farmakodinamika
 - II.3A2.2. Farmakokinetika
 - II.3A3. Toksikologija
 - II.3A4. Ostali zahtjevi
 - II.3A4.1. Posebna ispitivanja
 - II.3A4.2. Opažanja kod ljudi
 - II.3A4.3. Razvoj rezistencije i vezani rizik kod ljudi
 - II.3A5. Bezbjednost po korisnika
 - II.3A6. Procjena rizika po životnu sredinu
 - II.3B. Ispitivanja rezidua
 - II.3B1. Identifikacija lijeka
 - II.3B2. Eliminacija rezidua (metabolizam i kinetika rezidua)
 - II.3B3. Analitička metoda za rezidue
- II.4. Dio 4.: Dokumentacija o efikasnosti (pretkliničke studije i klinička ispitivanja)
 - II.4A. Pretkliničke studije
 - II.4A1. Farmakologija
 - II.4A1.1. Farmakodinamika
 - II.4A1.2. Farmakokinetika
 - II.4A2. Razvoj rezistencije i vezani rizik kod životinja
 - II.4A3. Određivanje i potvrda doze
 - II.4A4. Tolerancija kod ciljnih vrsta životinja
 - II.4B. Klinička ispitivanja
 - II.4B1. Opšta načela
 - II.4B2. Dokumentacija
 - II.4.B2.1. Rezultati pretkliničkih studija
 - II.4.B2.2. Rezultati kliničkih ispitivanja

ODJELJAK III ZAHTJEVI ZA BIOLOŠKE VETERINARSKE LJEKOVE

ODJELJAK III.a ZAHTJEVI ZA BIOLOŠKE VETERINARSKE LJEKOVE OSIM ZA IMUNOLOŠKE VETERINARSKE LJEKOVE

- IIIa.1. Dio 1.: Sažetak dosijea
- IIIa.2. Dio 2.: Dokumentacija o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)
 - IIIa.2A. Opis lijeka
 - IIIa.2A1. Kvalitativni i kvantitativni sastav
 - IIIa.2A2. Razvoj lijeka
 - IIIa.2A3. Karakterizacija
 - III.a.2A3.1. Pojašnjenje strukture i druge osobine
 - III.a.2A3.2. Nečistoće
 - III.a.2B. Opis postupka proizvodnje
 - III.a.2C. Proizvodnja i kontrola polaznih materijala
 - III.a.2C1. Polazni materijali opisani u farmakopejama
 - III.a.2C2. Polazni materijali koji nijesu opisani u farmakopeji
 - IIIa.2C2.1. Polazni materijali biološkog porijekla
 - IIIa.2C2.2. Polazni materijali koji nijesu biološkog porijekla

- III.a.2D. Kontrola u toku procesa proizvodnje (procesna kontrola);
- III.a.2E. Kontrola gotovog lijeka
 - III.a.2E1. Specifikacija gotovog lijeka
 - III.a.2E2. Opis i validacija metoda ispitivanja za puštanje u promet
 - III.a.2E3. Referentni standardi ili materijali
- III.a.2F. Konzistentnost proizvedenih serija
 - III.a.2F1. Aktivna supstanca
 - III.a.2F2. Gotov lijek
- III.a.2G. Ispitivanja stabilnosti
- III.a.2H. Ostali podaci
- III.a.3. Dio 3.: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti rezidua)
- III.a.3A. Ispitivanja bezbjednosti
 - III.a.3A1. Precizna identifikacija lijeka i njegovih aktivnih supstanci:
 - III.a.3A2. Farmakologija
 - III.a.3A2.1. Farmakodinamika
 - III.a.3A2.2. Farmakokinetika
 - III.a.3A3. Toksikologija
 - III.a.3A3.1. Toksičnost jednokratne doze
 - III.a.3A3.2. Toksičnost nakon primene ponovljenih doza
 - III.a.3A3.3. Tolerancija kod ciljnih vrsta životinja
 - III.a.3A3.4. Reproductivna toksičnost i teratogenost
 - III.a.3A3.5. Genotoksičnost
 - III.a.3A3.6. Kancerogenost
 - III.a.3A3.7. Izuzeci
 - III.a.3A4. Ostali zahtjevi
 - III.a.3A4.1. Posebne studije
 - III.a.3A4.2. Opažanja kod ljudi
 - III.a.3A4.3. Razvoj rezistencije i vezani rizik kod ljudi
 - III.a.3A5. Bezbjednost po korisnika
 - III.a.3A6. Procjena rizika po životnu sredinu
 - III.a.3A6.1. Procjena rizika po životnu sredinu od veterinarskog lijeka koji ne sadrži ili se ne sastoji od genetski modifikovanih organizama
 - III.a.3A6.2. Procjena rizika po životnu sredinu od veterinarskog lijeka koji sadrži ili se sastoji od genetski modifikovanih organizama
- III.a.3B. Ispitivanja rezidua
 - III.a.3B1. Identifikacija lijeka
 - III.a.3B2. Eliminacija rezidua
 - III.a.3B3. Analitička metoda za rezidue
- III.a.4. Dio 4.: Dokumentacija o efikasnosti (pretkliničke studije i klinička ispitivanja)
- III.a.4A. Pretkliničke studije
 - III.a.4A1. Farmakologija
 - III.a.4A1.1. Farmakodinamika
 - III.a.4A1.2. Farmakokinetika
 - III.a.4A2. Razvoj rezistencije i povezan rizik kod životinja
 - III.a.4A3. Određivanje i potvrda doze
 - III.a.4A4. Tolerancija kod ciljnih vrsta životinja
- III.a.4B. Klinička ispitivanja
 - III.a.4B1. Opšta načela
 - III.a.4B2. Dokumentacija
 - III.a.4B.21. Rezultati pretkliničkih studija

III.a.4B2.2. Rezultati kliničkih ispitivanja

ODJELJAK III.b ZAHTJEVI ZA IMUNOLOŠKE VETERINARSKE LJEKOVE

IIIb.1. Dio 1.: Sažetak dosijea

III.b.2. Dio 2.: Dokumentacija o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki i mikrobiološki podaci)

III.b.2A. Opis lijeka

III.b.2A1. Kvalitativni i kvantitativni sastav

III.b.2A2. Razvoj lijeka

III.b.2B. Opis proizvodnog postupka

III.b.2C. Proizvodnja i kontrola polaznih materijala

III.b.2C1. Polazni materijali opisani u farmakopejama

III.b.2C2. Polazni materijali koji nijesu opisani u farmakopeji

III.b.2C2.1. Polazni materijali biološkog porijekla

III.b.2C2.2. Polazni materijali koji nijesu biološkog porijekla

III.b.2D. Kontrola u toku procesa proizvodnje (procesna kontrola);

III.b.2E. Kontrola gotovog lijeka

III.b.2F. Konzistentnost proizvedenih serija

III.b.2G. Ispitivanja stabilnosti

III.b.2H. Ostale informacije

III.b.3. Dio 3.: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i rezidua)

III.b.3A. Opšti zahtjevi

III.b.3B. Pretkliničke studije

III.b.3C. Klinička ispitivanja

III.b.3D. Procjena rizika po životnu sredinu

III.b.3E. Procjena za veterinarske lijekove koji sadrže ili se sastoje od genetski modificovanih organizama

III.b.3F. Ispitivanja rezidua koja se uključuju u pretkliničke studije

III.b.4. Dio 4.: Dokumentacija o efikasnosti (pretkliničke studije i klinička ispitivanja)

III.b.4A. Opšti zahtjevi

III.b.4B. Pretkliničke studije

III.b.4C. Klinička ispitivanja

ODJELJAK IV. USLOVI ZA POSEBNE VRSTE ZAHTJEVA ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK

IV.1. Zahtjev za generički veterinarski lijek

IV.2. Zahtjev za hibridni veterinarski lijek

IV.3. Zahtjev za veterinarski lijek koji sadrži kombinaciju aktivnih supstanci

IV.4. Zahtjev koji se bazira na informisanom pristanku

IV.5. Zahtjev koji se bazira na bibliografskim podacima

IV.6. Zahtjev za ograničeno tržište

IV.7. Zahtjev u posebnim okolnostima

ODJELJAK V. ZAHTJEVI ZA POSEBNE VRSTE VETERINARSKIH LJEKOVA

V.1. Veterinarski lijekovi za nove terapije

V.1.1. Opšti zahtjevi

V.1.2. Zahtjevi za kvalitet

V.1.3. Zahtjevi za bezbjednosnt

- V.1.4. Zahtjevi za efikasnost
- V.1.5. Posebni zahtjevi za podatke za posebne vrste lijekova za nove terapije
 - V.1.5.1. Načela
 - V.1.5.2. Veterinarski lijekovi za gensku terapiju
 - V.1.5.3. Veterinarski lijekovi za regenerativnu medicinu, tkivni inženjering i ćelijsku terapiju
 - V.1.5.4. Veterinarski lijek posebno dizajniran za bakteriofagnu terapiju
 - V.1.5.5. Veterinarski lijek dobijen nanotehnologijom
 - V.1.5.6. Lijekovi za RNK antisense terapiju i terapiju RNK interferencijom
- V.2. Glavni dosije o antigenu vektine (*Vaccine antigen master file*, VAMF)
- V.3. Dokumentacija za više sojeva
- V.4. Tehnologija platforme za vakcine
- V.5. Odobreni homeopatski veterinarski lijekovi

ODJELJAK I

OPŠTA NAČELA I ZAHTJEVI

I.1. Opšta načela

I.1.1. Dokumentacija koji se prilaže uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek dostavlja se u skladu sa zahtjevima iz ovog priloga, i smjernicama Evropske komisije.

I.1.2. U pripremi dosijea uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek, podnosilac zahtjeva uzima u obzir najnovija saznanja iz oblasti veterinarske medicine i naučne smjernice u vezi sa kvalitetom, bezbjednošću i efikasnošću veterinarskog lijeka koje je objavila EMA.

I.1.3. Kod veterinarskih lijekova za odgovarajuće djelove dosijea važe odgovarajuće monografije Evropske farmakopeje, uključujući opšte monografije i opšta poglavlja.

I.1.4. Proizvodni proces za aktivne supstance i gotov lijek treba da bude u skladu sa dobrom proizvođačkom praksom.

I.1.5. U zahtjev se uključuju sve bitne informacije za procjenu predmetnog veterinarskog lijeka, bilo da su povoljne ili nepovoljne za lijek. Posebno je važno navesti sve važne podatke o nepotpunim ili nedovršenim studijama ili ispitivanjima veterinarskog lijeka.

I.1.6. Farmakološke i toksikološke studije, studije o reziduama i pretkliničke studije bezbjednosti vrše se u skladu sa odredbama dobre laboratorijske prakse (engl. Good Laboratory Practice - GLP) u skladu sa Direktivom 2004/10/EC o harmonizaciji legislative koja se odnosi na primjenu principa dobre laboratorijske prakse i Direktivom 2004/9/EC Evropskog Parlamenta i Savjeta o inspekciji i verifikaciji dobre laboratorijske prakse (GLP).

I.1.7. Eksperimenti na životinjama se izvode u skladu sa Direktivom 2010/63/EU o zaštiti životinja koje se koriste u naučne svrhe, bez obzira mjesto izvođenja eksperimenta.

I.1.8. U dosijeu se u zasebnom dokumentu navodi procjena rizika po životnu sredinu povezana sa puštanjem u promet veterinarskih lijekova koji sadrže ili se sastoje od genetski modificovanih organizama (GMO) u smislu člana 2. Direktive 2001/18/EC kojom se uređuje puštanje genetski modificovanih organizama u životnu sredinu. Informacije se dostavljaju u skladu sa odredbama Direktive 2001/18/EC i smjernicama Evropske Komisije.

I.1.9. U dijelu 1 dosijea uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek podnosilac zahtjeva potvrđuje da svi dostavljeni podaci od značaja za kvalitet, bezbjednost i efikasnost veterinarskog lijeka, uključujući javno dostupne podatke, ne podliježu zaštiti tehničke dokumentacije u Crnoj Gori i Evropskoj uniji.

I.2. Zahtjevi u pogledu sadržaja dosijea

Dosije uz zahtjev za izdavanje dozvole za veterinarski lijek mora da sadrži sljedeće djelove:

I.2.1. Dio 1: Sažetak dosijea

Dio 1 uključuje administrativne podatke o lijeku iz Priloga I ovog pravilnika, i to:

- (a) dio 1A: tačke 1 do 4 i 6.1 do 6.4;
- (b) dio 1B: tačka 5
- (c) dio 1C: tačka 6.5

U dijelu 1.B tačka 5.1., zahtjev u kojem se predlaže klasifikacija veterinarskog lijeka „bez veterinarskog recepta” mora da uključi kritički pregled karakteristika lijeka da bi se opravdala podobnost ovakve klasifikacije uzimajući u obzir bezbjednost kod ciljnih i neciljnih životinja, javno zdravlje i bezbjednost po životnu sredinu, prema pod uslovom da je:

1) je primjena veterinarskog lijeka ograničena na farmaceutske oblike za koje nije potrebno posebno znanje ili stručnost za upotrebu;

2) veterinarski lijek ne predstavlja direktan ili indirektan rizik za liječenu životinju ili životinje ili za druge životinje, za lica koje ga primjenjuje ili za životnu sredinu, čak i ako se primjenjuje nepravilno;

3) sažetak karakteristika veterinarskog lijeka ne sadrži upozorenja o mogućim ozbiljnim neželjenim događajima koji proizlaze iz pravilne upotrebe lijeka;

4) za veterinarski lijek ni za drugi proizvod koji sadrži istu aktivnu supstancu prethodno nije bilo učestale prijave neželjenih događaja;

5) sažetak karakteristika lijeka ne upućuje na kontraindikacije vezane za upotrebu tog lijeka u kombinaciji sa drugim veterinarskim lijekovima koji se obično upotrebljavaju bez recepta;

6) nema rizika po javno zdravlje zbog rezidua u hrani dobijenoj od liječenih životinja, čak i ako se veterinarski lijek upotrebljava nepravilno;

7) nema rizika po javno zdravlje ili zdravlje životinja zbog razvijanja rezistencije na supstance, čak i ako se veterinarski lijek koji sadrži takve supstance upotrebljava nepravilno.

Ekspertski izvještaj se priprema uzimajući u obzir naučna saznanja u vrijeme podnošenja zahtjeva. Izvještaj sadrži procjenu različitih testiranja i ispitivanja, koji čine dosije zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek, i obuhvata sve aspekte od značaja za procjenu kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti veterinarskog lijeka. Sadrži detaljne rezultate testiranja i ispitivanja i precizne bibliografske reference. Dostavljaju se kopije navedenih bibliografskih bilješki.

Ekspertski izvještaji mora da potpiše i datira autor izvještaja, a potrebno je priložiti i podatak o obrazovanju, obuci i radnom iskustvu autora izvještaja. Potrebno je jasno navesti profesionalni odnos autora i podnosioca zahtjeva.

Ekspertski izvještaji i prilozi treba da sadrže tačno i jasno upućivanje na podatke koje se nalaze u tehničkoj dokumentaciji.

Kada se dio 2 predstavlja u obliku CTD dosijea, za ekspertski izvještaj o kvalitetu se upotrebljava sažetak izvještaja o kvalitetu (*engl. quality overall summary*, u daljem tekstu: QOS).

Ekspertski izvještaj za dio 3 i dio 4 mora da uključi i tabelarni prikaz sažetka sve tehničke dokumentacije i svih važnih podataka koji su dostavljeni.

1.2.2. Dio 2: Dokumentacija o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)

1. Farmaceutski podaci o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci) za aktivne supstance i gotov veterinarski lijek uključuju informacije o proizvodnom procesu, karakterizaciji i osobinama, postupcima i zahtjevima kontrole kvaliteta, stabilnosti, kao i opisu sastava, razvoja i pakovanja veterinarskog lijeka.

2. Primjenjive su sve monografije, uključujući posebne monografije, opšte monografije i opšta poglavlja Evropske farmakopeje. Za imunološke veterinarske lijekove su primjenjive sve monografije, uključujući posebne monografije, opšte monografije i opšta poglavlja Evropske farmakopeje, osim ako je opravdano drugačije. Ako monografija Evropske farmakopeje ne postoji, primjenjuje se monografija države članice Evropske unije. Ako supstanca nije opisana ni u Evropskoj farmakopeji, ni u farmakopeji zemlje članice Evropske unije, može se prihvatiti usklađenost sa monografijom farmakopeje treće zemlje ako se dokaže njezina prikladnost; u takvim slučajevima podnosilac zahtjeva podnosi kopiju monografije, i po potrebu njen prevod. Prilažu se podaci koji pokazuju da monografija omogućuje odgovarajuću kontrolu kvaliteta supstance.

3. Ako se upotrebljavaju ispitivanja koja nijesu navedena u farmakopeji, treba opravdati njihovu upotrebu dostavljanjem dokaza da bi materijali, ako bi bili ispitani u skladu sa farmakopejom, ispunjavali zahtjeve u pogledu kvaliteta koje propisuje odgovarajuća monografija farmakopeje.

4. Kod svih postupaka ispitivanja za analizu i kontrolu kvaliteta treba uzeti u obzir uspostavljene smjernice i zahtjeve. Treba priložiti rezultate studija validacije. Svi postupci ispitivanja se opisuju dovoljno detaljno da se mogu ponoviti u kontrolnim ispitivanjima, koja se sprovode na zahtjev nadležnog organa i da nadležni organ može da ih pravilno procijeni. Na odgovarajući način se opisuje sva posebna oprema ili aparati koji bi se mogli upotrebljavati, po potrebi sa dijagramom. Uz formule laboratorijskih reagenasa se po potrebi, navode metode pripreme. Kod postupaka ispitivanja uključenih u Evropsku farmakopeju ili farmakopeju zemlje članice Evropske unije, umjesto opisa se može navesti precizno upućivanje na određenu farmakopeju.

5. Ako je dostupan, upotrebljava se hemijski i biološki referentni materijal Evropske farmakopeje. Ako se koriste drugi referentni preparati i standardi, moraju se identifikovati i detaljno opisati.

6. Farmaceutski podaci o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci) za aktivnu supstancu i/ili gotov lijek se mogu uključiti u dokumentaciju u obliku CTD dosijea.

7. Za biološke veterinarske lijekove, uključujući imunološke lijekove se u dosije uključuju podaci o rastvaračima koji su potrebni za izradu gotovog lijeka. Biološki veterinarski lijek se smatra jednim lijekom čak i kada je potrebno više od jednog rastvarača za pripremu različitih pripravaka gotovog lijeka, koji mogu da se primjenjuju različitim putem ili načinom primjene. Rastvarači koji se isporučuju sa biološkim veterinarskim lijekovima mogu da se pakuju zajedno sa aktivnom supstancom ili odvojeno.

8. U skladu sa Direktivom 2010/63/EU o zaštiti životinja koje se koriste u naučne svrhe i Evropskom konvencijom o zaštiti kičmenjaka koji se koriste u eksperimentalne i druge naučne svrhe, ispitivanja se izvode na način da se upotrebi najmanji broj životinja i da prouzrokuje najmanje bola, patnje, stresa ili trajnih oštećenja. Ako je moguće, upotrebljava se alternativno ispitivanje *in vitro* kada se njime mogu zamijeniti ili smanji upotreba životinja ili umanjiti patnja.

1.2.3. Dio 3: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i rezidua)

1. Dokumentacija o studijama bezbjednosti uključuje:

(a) objedinjeni izvještaj o ispitivanjima koja su bila sprovedena u skladu sa ovim dijelom, sa detaljnim upućivanjima na objavljenu literaturu koja sadrži objektivnu raspravu o svim dobijenim

rezultatima. Izostavljanje bilo kog navedenog testa ili ispitivanja i uključivanje neke alternativne vrste studije treba naznačiti i obrazložiti;

(b) po potrebi izjavu o usaglašenosti sa dobrom laboratorijskom praksom za pretkliničke studije bezbjednosti, i raspravu o doprinosu koji može da ima studija koja nije u skladu sa dobrom laboratorijskom praksom, na ukupnu procjenu rizika, i opravdanje za status neusaglašenosti sa dobrom laboratorijskom praksom.

2. Dosije uključuje:

(a) listu svih studija i ispitivanja uključenih u dosije;

(b) opravdanje za izostavljanje neke vrste studije i ispitivanja;

(c) obrazloženje za uključivanje alternativne vrste studije ili ispitivanja;

(d) raspravu o doprinosu koji može da ima studija koja nije u skladu sa dobrom laboratorijskom praksom, na ukupnu procjenu rizika, i opravdanje za status neusaglašenosti sa dobrom laboratorijskom praksom.

I.2.4. Dio 4: Dokumentacija o efikasnosti (pretkliničke studije i klinička ispitivanja)

1. Dokumentacija o efikasnosti uključuje svu pretkliničku i kliničku dokumentaciju, bilo da je povoljna ili nepovoljna za veterinarske lijekove, kako bi se omogućila potpuna objektivna procjena odnosa koristi i rizika lijeka.

2. Dosije o studijama o efikasnosti uključuje:

(a) objedinjeni izvještaj o ispitivanjima koja su bila sprovedena u skladu sa ovim dijelom, sa detaljnim upućivanjima na objavljenu literaturu koja sadrži objektivnu raspravu o svim dobijenim rezultatima. Izostavljanje bilo kog navedenog testa ili ispitivanja i uključivanje neke alternativne vrste studije treba naznačiti i obrazložiti;

(b) po potrebi izjavu o usaglašenosti sa dobrom laboratorijskom praksom za pretkliničke studije bezbjednosti, i raspravu o doprinosu koji može da ima studija koja nije u skladu sa dobrom laboratorijskom praksom, na ukupnu procjenu rizika, i opravdanje za status neusaglašenosti sa dobrom laboratorijskom praksom.

3. Dokumentacija uključuje sljedeće:

(a) listu svih studija uključenih u dosije;

(b) opravdanje za izostavljanje neke vrste studije;

(c) obrazloženje za uključivanje alternativne vrste studije.

4. Svrha ispitivanja koje opisuje ovaj dio je da se dokaže efikasnost veterinarskog lijeka. Sve tvrdnje podnosioca zahtjeva o svojstvu, efektu i upotrebi lijeka moraju da budu u potpunosti potkrijepljena rezultatima posebnih ispitivanja koji su priloženi uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek.

5. Sva ispitivanja efikasnosti se sprovode u skladu sa potpuno razmotrenim detaljnim protokolom koji se priprema u pisanom obliku prije početka ispitivanja. Dobrobit eksperimentalnih životinja mora da bude pod veterinarskim nadzorom i u potpunosti se uzima u obzir tokom izrade protokola ispitivanja i tokom sprovođenja ispitivanja.

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

7. Prije početka terenskog ispitivanja potrebno je dobiti i dokumentovati informisani pristanak vlasnika životinja koje se upotrebljavaju u ispitivanju. Vlasnik životinja posebno se pisanim putem obavještava o posljedicama koje učestvovanje u ispitivanju ima na kasnije uklanjanje liječenih životinja ili dobijanje hrane od liječenih životinja.

1.2.5. Detaljni zahtjevi za različite vrste veterinarskih lijekova ili dokumentacije dozvole za stavljanje u promet

1. Detaljni zahtjevi za različite vrste veterinarskih lijekova ili posebne vrste dokumentacije uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek su navedeni u sljedećim odjeljcima ovog Priloga:

(a) u odjeljku II su opisani standardizovani zahtjevi za veterinarske lijekove, osim za biološke veterinarske lijekove;

(b) u odjeljku III su opisani standardizovani zahtjevi za biološke veterinarske lijekove:

- u odjeljku III tačka a) su opisani standardizovani zahtjevi za biološke veterinarske lijekove osim za imunološke veterinarske lijekove;
- u odjeljku III tačka b) opisani su standardizovani zahtjevi za imunološke veterinarske lijekove;

(c) u odjeljku IV su opisani uslovi za posebne vrste zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek;

(d) u odjeljku V su opisani zahtjevi za posebne vrste veterinarskih lijekova.

ODJELJAK II

ZAHTJEVI ZA VETERINARSKE LJEKOVE OSIM ZA BIOLOŠKE VETERINARSKE LJEKOVE

Na veterinarske lijekove osim na biološke veterinarske lijekove se primjenjuju sljedeći detaljni zahtjevi, osim ako je drugačije utvrđeno u odjeljku IV.

II.1. Dio 1: Sažetak dosijea

Vidjeti odjeljak I.

II.2. Dio 2: Dokumentacija o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)

II.2.A. Opis lijeka

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

1. Kvalitativni sastav svih sastojaka lijeka podrazumijeva oznaku ili opis:

(a) aktivnih supstanci;

(b) pomoćnih supstanci (ekscipijenasa), sastojaka pomoćnih supstanci, bez obzira na njihovu prirodu ili upotrijebljenu količinu, uključujući boje, konzervanse, adjuvanse, stabilizatore, sredstva za zgušnjavanje, emulgatore, pojačivače ukusa i aromatične supstance;

(c) drugih sastojaka spoljašnjeg omotača veterinarskog lijeka, koji životinje gutaju ili im se daju na neki drugi način, kao što su kapsule, želatinske kapsule, intraruminalna sredstva;

(d) odgovarajućih podataka o unutrašnjem pakovanju i po potrebi spoljašnjem pakovanju, a ako je potrebno, i o načinu zatvaranja, zajedno sa podacima dodatnoj opremi za upotrebu ili davanje lijeka, koja se isporučuje zajedno sa lijekom.

2. Uobičajena terminologija koja se koristi prilikom opisivanja sastojaka veterinarskog lijeka, bez obzira na primjenu ostalih odredbi čl. 221 stav 1 i 236 zakona i člana 6 ovog pravilnika podrazumijeva:

(a) kod supstanci koje se nalaze u Evropskoj farmakopeji ili, ako nisu dostupne, farmakopeji zemlje Evropske unije, naslov u zaglavlju monografije sa pozivom na navedenu farmakopeju;

(b) kod ostalih supstanci, međunarodni nezaštićeni naziv (u daljem tekstu: INN) koji je preporučila Svjetska zdravstvena organizacija (World Health Organisation, u daljem tekstu: WHO), koji može biti povezan sa drugim nezaštićenim nazivom ili ako ovaj naziv ne postoji, tačnu naučnu oznaku;

(c) konstituenti koji nemaju međunarodni nezaštićeni naziv niti tačnu naučnu oznaku opisuju se izjavom kako i od čega su pripremljeni, dopunjenom, po potrebi i drugim odgovarajućim podacima;

(d) kod boja, oznaku 'E' u skladu sa Direktivom 2009/35/EC Evropskog parlamenta i Savjeta o bojama koje mogu da budu dodate u lijekove.

3. Za podatke o kvantitativnom sastavu svih aktivnih i pomoćnih supstanci veterinarskog lijeka, u zavisnosti od farmaceutskog oblika, navodi se masa ili broj jedinica biološke aktivnosti, po jedinici doze ili jedinici mase ili zapremine svake aktivne i pomoćne supstance.

4. Jedinice biološke aktivnosti se upotrebljavaju za supstance koje nije moguće hemijski definisati. Koristi se međunarodna jedinica biološke aktivnosti, ako postoji. Ako nije definisana međunarodna jedinica, jedinice biološke aktivnosti izražavaju se na način da daju nedvosmislene podatke o aktivnosti supstanci koristeći jedinice Evropske farmakopeje, gdje je primjenjivo.

5. Kvantitativni sastav se dopunjuje sljedećim podacima:

(a) kod jednodoznih preparata: masom ili jedinicama biološke aktivnosti za svaku aktivnu supstancu po jedinici pakovanja, uzimajući u obzir upotrebljivu zapreminu lijeka, po potrebi, nakon rekonstitucije;

(b) kod veterinarskih lijekova koji se daju u kapima: masom ili jedinicama biološke aktivnosti za svaku aktivnu supstancu, koju sadrži kap, ili broj kapi koji odgovara 1 ml ili 1 g pripravka;

(c) kod farmaceutskih oblika koji se daju u mjerenim količinama: masom ili jedinicama biološke aktivnosti za svaku aktivnu supstancu po mjerenoj količini.

6. Aktivne supstance u obliku jedinjenja ili derivata opisuju se kvantitativno prema ukupnoj masi, a ako je to neophodno ili relevantno, prema masi aktivnog dijela ili djelova molekula.

II.2.A.2. Razvoj lijeka

1. Dostavlja se objašnjenje izbora sastava, sastojaka, pakovanja i predviđene funkcije pomoćnih supstanci u gotovom lijeku i metoda proizvodnje, uključujući obrazloženje izbora metode i podaci o procesu sterilizacije i/ili aseptičnim postupcima koji se upotrebljavaju kod gotovog lijeka. Objašnjenje se podupira naučnim podacima o farmaceutskom razvoju. Navodi se i obrazlaže mogući višak (engl. overage). Dokazuje se da su mikrobiološke karakteristike (mikrobiološka čistoća i antimikrobna aktivnost) i uputstvo za upotrebu odgovarajući za namjeravanu upotrebu veterinarskog lijeka, kako je navedeno u dokumentaciji koja se prilaže uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek.

2. Dostavlja se studija interakcije gotovog lijeka i primarnog pakovanja kad god postoji mogući rizik od takve interakcije, posebno za injekcione preparate.

3. Predložena veličina pakovanja se opravdava u odnosu na predloženi put primjene, doziranje i ciljne vrste, posebno za antimikrobne (aktivne) supstance.

4. Ako se uz gotov lijek prilaže sredstvo za doziranje, mora se dokazati tačnost odmjerene doze.

5. Ako se sa gotovim lijekom preporučuje upotreba pratećeg ispitivanja (npr. dijagnostički test), navode se odgovarajuće informacije o ispitivanju.

6. Za veterinarske lijekove koji su namijenjeni za miješanje sa hranom za životinje dostavljaju se informacije o stepenu inkluzije, uputstvu za miješanje, homogenosti u hrani za životinje i kompatibilnosti/prikladnosti hrane za životinje.

II.2.B. Opis proizvodnog postupka

1. Opis proizvodnog postupka koji se prilaže uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek u skladu sa čl. 221 stav 1 i 236 zakona i članom 6 ovog pravilnika mora da bude pripremljen na način da daje odgovarajući sažeti prikaz karakteristike primijenjenih postupaka.

2. Opis proizvodnog procesa uključuje najmanje:

(a) stvarnu proizvodnu formulu za predloženu veličinu komercijalne serije, sa podacima o kvantitativnom sastavu upotrijebljenih supstanci. Navode se i sve supstance koje se mogu izgubiti tokom proizvodnje; navodi se i višak (engl. overage);

(b) opisuju se faze proizvodnje sa podacima o operativnim uslovima procesa, na narativni način i sa dijagramom toka procesa;

(c) u slučaju kontinuirane proizvodnje, sve pojedinosti o preduzetim mjerama opreza za obezbjeđivanje homogenosti gotovog lijeka. Dostavlja se podatak kako se definiše serija (npr., izraženo u vremenskom periodu ili količini lijeka ili u rasponu);

(d) spisak ispitivanja koja se sprovode u procesnoj kontroli i fazu proizvodnje u kojoj se sprovode i kriterijumi za prihvatanje;

(e) eksperimentalne studije za validaciju proizvodnog procesa i, po potrebi, šemu procesa validacije za proizvodni opseg serije;

(f) za sterilne lijekove, ako se koriste nefarmakopejski uslovi sterilizacije, podaci o upotrebljenom procesu sterilizacije i/ili aseptičnim postupcima.

II.2.C. Proizvodnja i kontrola polaznih materijala

1. U smislu ove tačke „polazni materijali” su aktivne supstance, pomoćne supstance i pakovanje (unutrašnje pakovanje sa sistemom za zatvaranje i, ako je primjenjivo, spoljašnje pakovanje i sredstvo za doziranje koje je priloženo uz veterinarski lijek).

2. Dokumentacija uključuje specifikacije i informacije o ispitivanjima koja se sprovode radi kontrole kvaliteta svih serija polaznih materijala.

3. Rutinska ispitivanja za polazne materijale se sprovode na način koji je naveden u dosijeu.

4. Ako je za neki polazni materijal, aktivnu supstancu ili pomoćnu supstancu Evropski direktorat za kvalitet lijekova i brigu o zdravlju (u daljem tekstu: EDQM) (engl. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM) izdao Sertifikat o usaglašenosti (u daljem tekstu: CEP sertifikat) (engl. Certificate of Suitability), taj sertifikat upućuje na odgovarajuću monografiju Evropske farmakopeje.

5. Kada se poziva na CEP, proizvođač pisanim putem podnosiocu zahtjeva daje garanciju da proizvodni proces nije modifikovan od kada je EDQM izdao CEP. Ako je na potvrdi ispunjeno i potpisano polje “box of access”, smatra se da je navedeni zahtjev ispunjen bez potrebe za dodatnom garancijom.

6. Za polazne materijale se dostavljaju sertifikati analize, kako bi se dokazala usklađenost sa definisanim specifikacijama.

II.2.C.1. Aktivne supstance

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

2. Dostavljaju se sljedeći podaci:

(a) podaci o identitetu i strukturi aktivne supstance i spisak fizičko-hemijskih i drugih odgovarajućih svojstava aktivne supstance, posebno fizičko-hemijskih svojstava koja mogu da utiču na bezbjednost i efikasnost aktivne supstance. Ako je potrebno, dokaz o molekularnoj strukturi uključuje shematsku sekvencu aminokiselina i relativnu molekulsku masu;

(b) informacije o proizvodnom procesu uključuju opis proizvodnog procesa aktivne supstance, koji obavezuje podnosioca zahtjeva za proizvodnju aktivne supstance. Navode se svi materijali koji su potrebni za proizvodnju aktivne supstance, i navodi gdje se svaki materijal upotrebljava u procesu. Dostavljaju se podaci o kvalitetu i kontroli navedenih materijala. Kao i informacije koje pokazuju da materijali ispunjavaju odgovarajuće standarde za njihovu predviđenu upotrebu;

(c) informacije o kontroli kvaliteta treba da sadrže ispitivanja (sa kriterijumima prihvatljivosti) koja se sprovode za svaki kritičan korak, informacije o kvalitetu i kontroli međuproizvoda i studije validacije procesa i/ili evaluacije, zavisno od slučaja. Kada je potrebno, sadrže i podatke o validaciji za analitičke metode koje se upotrebljavaju za aktivnu supstancu;

(d) u informaciji o nečistoćama se navode predvidljive nečistoće sa nivoima i prirodom uočenih nečistoća. Kada je potrebno sadrže i informacije o bezbjednosti navedenih nečistoća.

3. Glavni dosije o aktivnoj supstanci

Za nebiološku aktivnu supstancu podnosilac zahtjeva može da organizuje da proizvođač aktivne supstance informacije o aktivnoj supstanci iz tačke 2. dostavi direktno Institutu u formi glavnog dosijea o aktivnoj supstanci (engl: Active Substance Master File, u daljem tekstu: ASMF). U tom slučaju proizvođač aktivne supstance dostavlja sve podatke podnosiocu zahtjeva („applicant’s part“ ASMF) koji bi mu mogli biti potrebni za preuzimanje odgovornosti za veterinarski lijek. U dosije o lijeku se uključuje i kopija podataka koje je proizvođač aktivne supstance dostavio podnosiocu zahtjeva. Proizvođač aktivne supstance pisanim putem potvrđuje podnosiocu zahtjeva da će obezbijediti konzistentnost proizvedenih serija i da neće modifikovati proizvodni proces ili specifikacije, a da o tome ne obavijesti podnosioca zahtjeva.

4. CEP sertifikat koji izdaje EDQM

Dostavlja se CEP sertifikat i svi dodatni podaci koji su relevantni za farmaceutski oblik, a koji nijesu obuhvaćeni potvrdom o prikladnosti.

II.2C.1.1. Aktivna supstanca opisana u farmakopeji

1. Za aktivne supstance koje ispunjavaju zahtjeve Evropske farmakopeje ili, ako monografija Evropske farmakopeje ne postoji, farmakopeje neke od zemalja Evropske unije se smatra da je dovoljno usklađena sa čl. 221 stav 1 i 236 zakona i članom 6 ovog pravilnika. U ovom slučaju se opis analitičkih metoda i postupaka u svakom odgovarajućem odjeljku zamjenjuje odgovarajućim upućivanjem na predmetnu farmakopeju.

2. Kada specifikacija u monografiji Evropske farmakopeje ili farmakopeje neke zemlje Evropske unije nije dovoljna da obezbijedi kvalitet supstance, Institut može da traži od podnosioca zahtjeva druge odgovarajuće specifikacije, uključujući kriterijume prihvatljivosti za specifične nečistoće sa validiranim postupcima ispitivanja.

3. O odluci iz tačke 2 Institut obavještava nadležni organ odgovoran za predmetnu farmakopeju. Nosilac dozvole za lijek dostavlja nadležnom organu za predmetnu farmakopeju podatke o navodnoj nedovoljnosti i primijenjenim dodatnim specifikacijama.

II.2C1.2. Aktivna supstanca koja nije opisana u farmakopeji

1. Aktivne supstance koje nijesu opisane ni u jednoj farmakopeji se opisuju u obliku monografije po sljedećim naslovima:

(a) naziv sastojka, koji ispunjava uslove iz dijela II.2.A.1. tačke 2 dopunjuje se trgovačkim ili naučnim sinonimima;

(b) definicija supstance, opisana u obliku koji je sličan obliku koji se upotrebljava u Evropskoj farmakopeji, prilaže se nužni dokaz pojašnjenja, sa potrebnim objašnjenjima, naročito molekulske

strukture. Ako se supstance mogu opisati samo po načinu proizvodnje, opis treba da bude dovoljno detaljan da karakteriše supstancu sa konstantnim sastavom i konstantnim dejstvom;

(c) metode identifikacije mogu biti opisani u obliku kompletnih tehnika kako se koriste za proizvodnju supstance, i u obliku ispitivanja koje treba sprovoditi rutinski;

(d) ispitivanja čistoće se opisuju u odnosu na svaku pojedinačnu predvidljivu nečistoću, posebno one koje bi mogle da imaju štetno dejstvo, i ako je potrebno, one koje bi, imajući u vidu kombinaciju supstanci na koje se zahtjev odnosi, mogle da negativno utiču na stabilnost lijeka ili da poremete analitičke rezultate;

(e) opisuju se ispitivanja i kriterijumi prihvatljivosti za kontrolu parametara za gotovi lijek, kao što je sterilnost, a metode se po potrebi validiraju;

(f) kod složenih supstanci bilnog ili životinjskog porijekla, treba razlikovati slučaj u kojem višestruko farmakološko dejstvo zahtijeva hemijsku, fizičku ili biološku kontrolu glavnih komponenti, i slučaj kada se radi o supstancama koje sadrže jednu ili više grupa sastojaka sa sličnim dejstvom, za koje se može prihvatiti sveukupni metod analize.

2. Navedeni podaci treba da pokažu da je predložena grupa ispitivanja dovoljna za kontrolu kvaliteta aktivne supstance poznatog porijekla.

II.2C1.3. Fizičko-hemijska svojstva koja mogu da utiču na bioraspoloživost

Kao dio opšteg opisa aktivne supstance se dostavljaju sljedeći podaci o aktivnoj supstanci, ako od njih zavisi bioraspoloživost veterinarskog lijeka:

(a) kristalni oblik i rastvorljivost;

(b) veličina čestica;

(c) stanje hidracije;

(d) koeficijent raspodjele ulja/vode;

(e) vrijednosti pK/pH.

Tačke od (a) do (c) se ne primjenjuju na supstance koje se koriste samo kao rastvori.

II.2C2. Pomoćne supstance (ekscipijensi)

1. Za pomoćne supstance koje ispunjavaju zahtjeve Evropske farmakopeje ili, u odsustvu monografije Evropske farmakopeje, farmakopeje neke od zemalja Evropske unije se smatra se da su u dovoljnoj mjeri usklađene sa čl. 221 stav 1 i 236 zakona i članom 6 ovog pravilnika. U ovom slučaju se opis analitičkih metoda i postupaka u svakom odgovarajućem odjeljku zamjenjuje odgovarajućim upućivanjem na predmetnu farmakopeju. Zahtjevi monografije se po potrebi dopunjuju dodatnim ispitivanjima za kontrolu parametara kao što su veličina čestica, sterilnost i/ili rezidualni rastvori.

2. Ako farmakopejska monografija ne postoji, predlaže se i opravdava specifikacija. Prate se zahtjevi za specifikaciju aktivne supstance iz dijela II.2C1.2.1. tačaka od (a) do (e). Dostavljaju se predložene metode i podaci o validaciji koji ih potvrđuju.

3. Dostavlja se izjava kojom se potvrđuje da boje koje se dodaju veterinarskim lijekovima ispunjavaju zahtjeve Direktive 2009/35/EC o bojama koje mogu da budu dodate u lijekove, osim ako se zahtjev za izdavanje dozvole za lijek odnosi na određene veterinarske lijekove za lokalnu primjenu poput medicinirane ogrlice i ušne markice.

4. Dostavlja se izjava kojom se potvrđuje da boje koje se upotrebljavaju ispunjavaju kriterijumime čistoće iz Regulative Komisije (EU) br. 231/2012 o specifikacijama za aditive u hrani koji se nalaze na spisku Priloga II i III Regulative 1333/2008.

5. Za nove pomoćne supstance, odnosno pomoćne supstance koje se prvi put u Evropskoj uniji koriste u veterinarskom lijeku, ili imaju novi put primjene, treba dostaviti podatke o proizvodnji, karakterizaciji i kontroli, sa upućivanjima kojima se podržavaju podaci o kliničkoj i nekliničkoj bezbjednosti. Smatra se da su za boje dovoljne izjave o usklađenosti iz tačaka 3 i 4.

II.2C3. Pakovanje (kontejneri i sistemi zatvaranja)

II.2C3.1. Aktivna supstanca

1. Potrebno je dostaviti informacije o kontejneru i sistemu zatvaranja za aktivnu supstancu, uključujući identitet i specifikacije svakog materijala za unutrašnje pakovanje. Nivo potrebnih informacija se određuje na osnovu fizičkog stanja aktivne supstance (tečno, čvrsto).

2. Ako je dostavljen CEP sertifikat za aktivnu supstancu iz predloženog izvora i u njemu naveden kontejner i sistem zatvaranja, detaljni podaci o kontejneru i sistemu za zatvaranje za aktivnu supstancu iz tog izvora mogu da se zamijene upućivanjem na validan CEP sertifikat.

3. Ako je dostavljen ASMF iz predloženog izvora, i u njemu je naveden kontejner i sistem zatvaranja, detaljni podaci o kontejneru i sistemu zatvaranja za aktivnu supstancu iz tog izvora mogu da se zamijene upućivanjem na ASMF.

II.2C3.2. Gotov lijek

1. Potrebno je dostaviti informacije o kontejneru za i sistemu zatvaranja gotovog lijeka i bilo kom sredstvu za gotov lijek, uključujući identitet i specifikacije svakog materijala za unutrašnje pakovanje. Nivo potrebnih informacija se određuje na osnovu puta primjene veterinarskog lijeka i fizičkog stanja gotovog lijeka (tečno, čvrsto).

2. U odsustvu farmakopejske monografije se predlaže i opravdava specifikacija za pakovni materijal.

3. Za pakovni materijal koji se prvi put upotrebljava u Evropskoj uniji i u kontaktu je sa lijekom navode se informacije o sastavu, proizvodnji i bezbjednosti.

II.2.C.4. Supstance biološkog porijekla

1. Dostavljaju se informacije o izvoru, obradi, karakterizaciji i kontroli svih materijala biološkog porijekla (ljudskih, životinjskih, biljnih ili od mikroorganizama) koji se upotrebljavaju u proizvodnji veterinarskih lijekova, uključujući podatke o virusnoj bezbjednosti, u skladu sa odgovarajućim smjernicama.

2. Potrebno je dostaviti dokumentaciju kojom se dokazuje da su materijali koji potiču od životinjskih vrsta kod kojih može doći do prenosa transmisivne spongiformne encefalopatije (TSE) u skladu sa Smjernicom o smanjenju rizika od prenosa uzročnika spongiformne encefalopatije životinja putem humanih i veterinarskih lijekova (engl. Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products), kao i sa odgovarajućom monografijom Evropske farmakopeje. Za dokazivanje usklađenosti se može koristiti CEP sertifikat izdat od EDQM, sa upućivanjem na odgovarajuću monografiju Evropske farmakopeje.

II.2.D. Kontrolna ispitivanja koja se sprovode na izolovanim međuproizvodima tokom proizvodnog procesa

1. Za potrebe ovog odjeljka „izolovani međuproizvod” znači djelimično prerađeni materijal koji se može čuvati na određeno vrijeme i za koji treba da prođe dodatne korake prerade prije nego što postane gotov lijek.

2. Za svaki međuproizvod se određuje specifikacija, i po potrebi se opisuju i validiraju analitičke metode.

3. Dostavljaju se podaci o primarnom pakovanju međuproizvoda, ako se razlikuje od primarnog pakovanja gotovog lijeka.

4. Rok upotrebe i uslovi čuvanja međuproizvoda se određuju na osnovu podataka koji proizilaze iz studija stabilnosti.

II.2.E. Kontrolna ispitivanja gotovog lijeka

1. U svrhu kontrole gotovog lijeka, proizvodnom serijom lijeka smatra se cjelina koju čine sve jedinice farmaceutskog oblika proizvedene od iste početne količine supstance koja je bila podvrgnuta istim uslovima proizvodnje i/ili sterilizacije, odnosno, u slučaju kontinuirane proizvodnje, ukupna količina lijeka proizvedena u određenom vremenskom periodu.

2. Navode se ispitivanja koja se sprovode na gotovom lijeku. Treba obrazložiti predložene specifikacije. Navodi se i obrazlaže učestalost ispitivanja koja se ne sprovode rutinski. Navode se i kriterijumi prihvatljivosti za puštanje u promet.

3. Dosije treba da uključuje podatke o kontrolnim ispitivanjima gotovog lijeka pri puštanju u promet i njihovoj validaciji, a dostavljaju se u skladu sa sljedećim zahtjevima.

4. Ako se upotrebljavaju postupci ispitivanja i kriterijumi prihvatljivosti koji su drugačiji od navedenih u odgovarajućim monografijama i opštim poglavljima Evropske farmakopeje ili, u njihovom nedostatku, u farmakopeji neke od zemalja Evropske unije, dostavlja se dokaz da bi gotov lijek, ako bi se ispitivao u skladu sa tim monografijama, ispunjavao zahtjeve kvaliteta te farmakopeje za dati farmaceutski oblik.

II.2.E.1. Opšte karakteristike gotovog lijeka

1. U ispitivanja gotovog lijeka se uvijek uključuju određena ispitivanja opštih karakteristika lijeka. Ova ispitivanja se, kad god je to primjenjivo, odnose na kontrolu prosječne mase/volumena i maksimalnih odstupanja, na mehanička ili fizička ispitivanja, vizuelni izgled, fizičke karakteristike kao što je pH ili veličina čestica. Za svaku od navedenih karakteristika podnosilac zahtjeva navodi standarde i kriterijume prihvatljivosti.

2. Kada uslovi ispitivanja, i po potrebi, korišćena oprema/aparati i standardi nijesu navedeni u Evropskoj farmakopeji ili farmakopeji neke od zemalja Evropske unije, dostavlja se detaljan opis, kao i u slučaju kada metode iz te farmakopeje nijesu primjenjive.

II.2.E.2. Identifikacija i određivanje sadržaja aktivnih supstanci

1. Identifikacija i određivanje sadržaja aktivnih supstanci sprovodi se ili na reprezentativnom uzorku iz proizvodne serije ili na određenom broju doznih jedinica koje se analiziraju pojedinačno.

2. Maksimalno dozvoljeno odstupanje sadržaja aktivne supstance u gotovom lijeku ne smije biti veće od $\pm 5\%$ u toku proizvodnje, osim ako za veće odstupanje ne postoji odgovarajuće obrazloženje.

3. U određenim slučajevima izrazito kompleksnih smješa, kada je za utvrđivanje sadržaja aktivnih supstanci koje su vrlo brojne ili prisutne u vrlo niskim količinama potrebno složeno ispitivanje i teško ga je sprovesti za svaku proizvodnu seriju, može se izostaviti određivanje jedne ili više aktivnih supstanci u gotovom lijeku, pod izričitim uslovom da se ovo određivanje obavi u međufazama proizvodnog procesa. Navedena pojednostavljena tehnika se ne može proširiti na karakterizaciju navedenih supstanci, i dopunjuje se metodom kvantitativne evaluacije koja omogućuje Institutu da provjeri usklađenost lijeka sa njegovom specifikacijom nakon stavljanja u promet.

4. Biološka analiza *in vivo* ili *in vitro* je obavezna kada fizičko-hemijske metode ne mogu da obezbijede odgovarajuću informaciju o kvalitetu lijeka. Takva analiza, kad je moguće, uključuje referentne materijale i statističke analize koji omogućuju izračunavanje granica pouzdanosti. Ako se

ova ispitivanja ne mogu sprovesti na gotovom lijeku, mogu se obaviti u međufazi, što kasnije u proizvodnom procesu.

5. Navode se najviši prihvatljivi nivoi pojedinačnih i ukupnih razgradnih produkata odmah nakon proizvodnje. Navodi se razlog uključivanja ili isključivanja razgradnih produkata u specifikacije.

II.2.E.3. Identifikacija i utvrđivanje sadržaja pomoćnih supstanci (ekscipijenasa)

Za svaki pojedinačni antimikrobni konzervans i za svaku pomoćnu supstancu koja može da utiče na bioraspoloživost aktivne supstance je obavezan test identifikacije, i ispitivanje gornjih i donjih graničnih vrijednosti, osim ako se bioraspoloživost garantuje drugim odgovarajućim ispitivanjima. Test identifikacije i ispitivanje gornjih graničnih vrijednosti je obavezno za antioksidanse i za pomoćne supstance sa mogućim štetnim uticajem na fiziološke funkcije, dok je za antioksidanse uključeno i ispitivanje donjih graničnih vrijednosti u vrijeme puštanja.

II.2.E.4. Mikrobiološke kontrole

U analitičke podatke se uključuju podaci o mikrobiološkim ispitivanjima, kao što su ispitivanja sterilnosti i bakterijskih endotoksina, kada se ova ispitivanja sprovedu rutinski za provjeru kvaliteta lijeka.

II.2.E.5. Konzistentnost proizvedenih serija

Da bi se obezbijedio konzistentan kvalitet proizvedenih serija lijeka i dokazala usklađenost sa specifikacijom, dostavljaju se podaci o seriji sa rezultatima svih ispitivanja sprovedenih na 3 serije koje su proizvedene na predloženom mjestu/mjestima proizvodnje u skladu sa opisanim proizvodnim procesom.

II.2.E.6. Ostale kontrole

Vrši se kontrola svih drugih ispitivanja za koja se smatra da su potrebna za potvrdu kvaliteta lijeka.

II.2.F. Ispitivanje stabilnosti

II.2.F.1. Aktivne supstance

1. Za aktivnu supstancu treba odrediti period ponovnog ispitivanja (retest period) i uslove čuvanja, osim kada proizvođač gotovog lijeka u potpunosti ponovno ispituje aktivnu supstancu neposredno prije njene upotrebe u proizvodnji gotovog lijeka.

2. Dostavljaju se podaci o stabilnosti da bi se dokazalo kako se kvalitet aktivne supstance mijenja sa vremenom pod uticajem raznih faktora životne sredine i da se pruži potpora utvrđenom periodu ponovnog ispitivanja i uslovima čuvanja, ako je primjenjivo. Potrebno je predstaviti vrstu sprovedenih ispitivanja stabilnosti, upotrijebljene protokole, upotrebljene analitičke postupke i njihovu validaciju zajedno sa detaljnim rezultatima.

3. Ako je za aktivnu supstancu iz predloženog izvora dostupan CEP sertifikat u kojem se navodi period za ponovno ispitivanje i uslovi čuvanja, podaci o stabilnosti za aktivnu supstancu iz tog izvora mogu se zamijeniti upućivanjem na validan CEP sertifikat.

4. Ako je dostavljen ASMF iz predloženog izvora u kojem se navode podaci o stabilnosti, detaljni podaci o stabilnosti za aktivnu supstancu iz navedenog izvora se mogu zamijeniti upućivanjem na ASMF.

II.2.F.2. Gotov lijek

1. Potrebno je opisati istraživanja na osnovu kojih je podnosilac zahtjeva odredio rok upotrebe, preporučene uslove čuvanja i specifikacije na kraju roka upotrebe.

2. Potrebno je predočiti vrstu sprovedenih studija stabilnosti, upotrebljene protokole, upotrebljene analitičke procedure i njihovu validaciju sa detaljnim rezultatima.

3. Ukoliko je za gotov lijek potrebna rekonstitucija ili razređivanje prije primjene, treba navesti podatke o predloženom roku upotrebe i specifikaciju za rekonstituisani/razrijeđeni lijek, uz odgovarajuće podatke o stabilnosti.

4. Kod višedoznog kontejnera se po potrebi dostavljaju podaci o stabilnosti da bi se opravdao rok upotrebe lijeka nakon prvog otvaranja, i definiše specifikacija tokom upotrebe.

5. Kada je gotov lijek podložen nastanku razgradnih produkata, podnosilac zahtjeva navodi ove produkte i upotrijebljene metode identifikacije i postupke ispitivanja.

6. Kada podaci o stabilnosti pokažu da sadržaj aktivne supstance opada pri čuvanju, opis kontrolnih ispitivanja gotovog lijeka mora da uključi, ako je primjereno, hemijsku i, ako je potrebno, toksikološko-farmakološko istraživanje promjena do kojih je došlo u toj supstanci, i po mogućnosti karakterizaciju i/ili određivanje razgradnih produkata.

7. Navodi se i obrazlaže maksimalno dozvoljeni nivo pojedinačnih i ukupnih razgradnih produkata na kraju roka upotrebe.

8. Na osnovu rezultata ispitivanja stabilnosti se navode i obrazlažu ispitivanja i njihovi kriterijumi prihvatljivosti, koja se sprovode na gotovom lijeku tokom roka upotrebe.

9. Zaključak treba da sadrži rezultate analiza koji opravdavaju predloženi rok upotrebe i po potrebi, rok upotrebe nakon otvaranja u preporučenim uslovima čuvanja.

10. Za veterinarske lijekove koji su namijenjeni za miješanje sa hranom za životinje se pored navedenog dostavljaju informacije o stabilnosti i predloženom roku upotrebe nakon miješanja sa hranom za životinje. Dostavlja se i specifikacija za mediciniranu hranu za životinje koja je proizvedena upotrebom navedenih veterinarskih lijekova u skladu sa preporučenim uputstvom za upotrebu.

II.2G. Ostali podaci

U dokumentaciju pod ovom tačkom se mogu uključiti podaci koji se odnose na kvalitet veterinarskog lijeka, koji nisu obuhvaćeni prethodnim odjeljcima u ovom dijelu.

II.3. Dio 3.: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i rezidua)

1. Svaki izvještaj o studiji uključuje:

(a) kopiju plana studije (protokola);

(b) izjavu o usaglašenosti sa dobrom laboratorijskom praksom, ako je primjenjivo;

(c) opis korišćenih metoda, aparata i materijala;

(d) opis i obrazloženje sistema ispitivanja;

(e) opis dobijenih rezultata koji je dovoljno detaljan da omogući kritičku procjenu rezultata nezavisno od tumačenja autora;

(f) statističku analizu rezultata, ako je primjereno;

(g) analizu rezultata sa napomenom o nivoima sa uočenim efektima i bez uočenih efekata, i o eventualnim neuobičajenim rezultatima;

- (h) naziv laboratorije;
- (i) ime vođe studije;
- (j) potpis i datum;
- (k) mjesto i vremenski period tokom kojeg je sprovedena studija;
- (l) legendu skraćenica i oznaka, bez obzira da li su međunarodno prihvaćene ili nijesu;
- (m) opis matematičkih i statističkih postupaka.

2. Objavljene studije mogu da se prihvate ako sadrže dovoljno podataka i pojedinosti za nezavisnu procjenu. Eksperimentalne tehnike se opisuju toliko detaljno da ih je moguće reprodukovati, a ispitivač mora da utvrdi njihovu validnost. Sažeci studija za koje nijesu dostupni detaljni izvještaji se ne prihvataju kao validna dokumentacija. Ako je supstanca prethodno procijenjena da bi se utvrdio maksimalni nivo rezidua (u daljem tekstu: MRL), za određene zahtjeve bezbjednosti može se uputiti na evropske javne izvještaje o procjeni MRL (European public MRL assessment reports, u daljem tekstu: EPMAR). Kada se upućuje na EPMAR, ne treba dostaviti studije koje su već procijenjene u okviru procjene MRL; dostavljaju se samo nove studije koje nijesu bile dostupne pri procjeni MRL. Ako način izlaganja (na primjer za korisnika) nije jednak načinu koji se upotrebljava u skladu sa Regulativom Komisije (EU) 2018/782 o utvrđivanju metodoloških principa za procjenu rizika i preporuka za upravljanje rizikom iz Regulative (EC) br. 470/2009 o procedurama u Evropskoj uniji za utvrđivanje graničnih vrijednosti rezidua farmakološki aktivnih supstanci u hrani životinjskog porijekla i aktima donesenim na osnovu ove regulative, mogu da budu potrebne nove studije.

II.3.A. Ispitivanja bezbjednosti

1. Dokumentacija o bezbjednosti mora da bude odgovarajuća za procjenu:

- (a) moguće toksičnosti veterinarskog lijeka i sve opasne ili neželjene efekte na ciljnoj vrsti koji se mogu javiti pod predloženim uslovima upotrebe;
- (b) mogućih rizika koji mogu da budu posljedica izloženosti ljudi veterinarskom lijeku, na primjer tokom davanja lijeka životinji;
- (c) moguć rizik po životnu sredinu od upotrebe veterinarskog lijeka.

2. U nekim slučajevima može da bude potrebno ispitivanje metabolita polaznog jedinjenja, ako predstavljaju problematične rezidue.

3. Pomoćna supstanca koja se prvi put upotrebljava u veterinarskom lijeku ili koja se upotrebljava novim putem primjene se tretira kao aktivna supstanca.

II.3.A.1. Precizna identifikacija lijeka i njegovih aktivnih supstanci

- (a) međunarodni nezaštićeni naziv (INN);
- (b) naziv u skladu sa Međunarodnom unijom za čistu i primijenjenu hemiju (International Union of Pure and Applied Chemistry Name, u daljem tekstu: IUPAC);
- (c) CAS broj (engl. Chemical Abstract Service, u daljem tekstu: CAS);
- (d) terapijska, farmakološka i hemijska klasifikacija;
- (e) sinonimi i skraćenice;
- (f) strukturna formula;
- (g) molekulska formula;
- (h) molekulska masa;
- (i) stepen čistoće;
- (j) kvalitativni i kvantitativni sastav nečistoća;
- (k) opis fizičkih svojstava:
 - i. tačka topljenja;
 - ii. tačka ključanja;

- iii. pritisak pare;
 - iv. rastvorljivost u vodi i organskim rastvaračima izražena u g/l, sa navođenjem temperature;
 - v. gustina;
 - vi. refrakcija svjetlosti, optička rotacija itd.;
- (I) formulacija lijeka.

II.3.A.2. Farmakologija

1. Farmakološke studije od najveće važnosti za razjašnjavanje mehanizama pomoću kojih veterinarski lijek postiže terapijski efekat i pa se zbog toga uključuju farmakološke studije sprovedene na eksperimentalnim i ciljnim vrstama životinja. Ako je primjenjivo, mogu se navesti upućivanja na studije dostavljene u dijelu 4 dosijea.

2. Ako veterinarski lijek ima farmakološko dejstvo bez toksičnog odgovora, ili pri dozama koje su niže od doza kod kojih se javlja toksičnost, navedeno farmakološko dejstvo se uzima u obzir tokom procjene bezbjednosti veterinarskog lijeka za korisnika.

3. Prije dokumentacije i bezbjednosti treba da budu dostavljeni podaci o farmakološkim istraživanjima koja su sprovedena na laboratorijskim životinjama, i svi bitni podaci do kojih se došlo tokom kliničkih ispitivanja na ciljnim životinjama.

II.3.A.2.1. Farmakodinamika

Potrebno je dostaviti informacije o mehanizmu dejstva aktivnih supstanci, sa podacima o primarnom i sekundarnom farmakodinamičkom dejstvu, kako bi se pomoglo razumjevanju neželjenih dejstava u studijama na životinama. Detaljno izvještavanje o farmakodinamičkim svojstvima vezanim za terapijsko dejstvo se navode u dijelu 4A dosijea.

II.3.A.2.2. Farmakokinetika

Prilažu se podaci o sudbini aktivne supstance i njenih metabolita kod laboratorijskih životinja, koji treba da obuhvate apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanja (engl. absorption, distribution, metabolism and excretion ADME). Podaci treba da se odnose na dobijene vrijednosti za dozu/efekat u farmakološkim i toksikološkim studijama, da bi se odredila odgovarajuća izloženost.

II.3.A.3. Toksikologija

1. Prilikom pripreme dokumentacije o toksikologiji treba slijediti smjernice EMA o opštem pristupu ispitivanju i smjernice za pojedinačna ispitivanja. Uopšteno, studije toksičnosti se obavljaju sa aktivnim supstancama, a ne sa formulisanim lijekom, osim ako se drugačije posebno zahtijeva.

2. Ispitivanja na životinjama se sprovode na utvrđenom soju laboratorijskih životinja, za koji su (po mogućnosti) dostupni istorijski podaci.

3. Toksičnost nakon primjene jednokratne doze

Studije toksičnosti nakon primjene jednokratne doze mogu se koristiti za predviđanje:

- (a) mogućih efekata akutnog predoziranja kod ciljne vrste životinja;
- (b) mogućih efekata slučajne primjene kod ljudi;
- (c) doza koje se mogu korisno upotrebiti u studijama ponovljenih doza.

Studije toksičnosti nakon primjene jednokratne doze treba da otkriju akutne toksične efekte supstance i potrebno vrijeme za njihovu pojavu i vrijeme nastupa remisije.

Studije koje treba da se sprovedu se odabiru radi obezbjeđivanja podataka o bezbjednosti za korisnika, na primjer, ako se očekuje da bi korisnik veterinarskog lijeka bio značajno izložen inhalacijom ili dermalnim kontaktom, treba proučiti te puteve izloženosti.

4. Toksičnost nakon primjene ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti nakon primjene ponovljenih doza su namijenjena da otkriju fiziološke i/ili patološke promjene do kojih dolazi nakon ponovljene primjene aktivne supstance ili kombinacije aktivnih supstanci koje se ispituju, te da utvrdi kako su navedene promjene povezane sa doziranjem.

Ispitivanje toksičnosti nakon primjene ponovljenih doza u pravilu je dovoljno sprovesti na jednoj vrsti eksperimentalne životinje. Umjesto tog ispitivanja može se sprovesti ispitivanje koje se sprovodi na ciljnoj životinji. Učestalost i put primjene, te trajanje ispitivanja biraju se uzimajući u obzir predložene uslove za kliničku upotrebu i/ili izlaganje korisnika. Podnosilac zahtjeva navodi svoje razloge za širinu i trajanje ispitivanja i odabrane doze.

5. Tolerancija kod ciljnih vrsta životinja

Dostavlja se sažetak svih znaka intolerancije koji su opaženi tokom studija na ciljnoj vrsti životinja, koje su bile sprovedene, obično sa konačnom formulacijom, u skladu sa zahtjevima dijela II.4.A4 (tolerancija kod ciljnih vrsta životinja). Potrebno je navesti ispitivanja, doze kod kojih se pojavila intolerancija i vrste i rase životinja na koje se odnosi. Dostavljaju se i podaci o neočekivanim fiziološkim promjenama. Kompletni izvještaji o ovim ispitivanjima se uključuju dio 4. dosijea.

6. Reproduktivna i razvojna toksičnost

Studija dejstva na reprodukciju

Za lijekove za upotrebu kod priplodnih životinja se dostavljaju studije o reproduktivnoj bezbjednosti u skladu sa smjernicama VICH GL43. Za procjenu dejstva na korisnika se ne očekuju studije reproduktivne toksičnosti na laboratorijskim životinjama.

7. Studija razvojne toksičnosti

Studije razvojne toksičnosti nijesu potrebne za procjenu dejstva kod ciljne vrste životinja za lijekove koji su namijenjeni za samo za upotrebu kod životinja koje nijesu namijenjene za priplod. Za ostale lijekove treba sprovesti studije razvojne toksičnosti na najmanje jednoj vrsti, koja može da bude ciljna vrsta. Ako se studija sprovodi na ciljnoj vrsti, ovdje se dostavlja sažetak, a kompletni izvještaj o studiji se uključuje u dio 4. dokumentacije.

Za procjenu bezbjednosti po korisnika, u svim situacijama u kojima se može očekivati znatna izloženost korisnika, se sprovodi standardno ispitivanje razvojne toksičnosti u skladu sa standardnim ispitivanjima na osnovu utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH GL32 i ispitivanja OECD).

8. Genotoksičnost (mutagenost)

Ispitivanja moguće genotoksičnosti se izvode da bi se otkrile promjene koje supstanca može da izazove u genetskom materijalu ćelija. Za svaku supstancu koja se prvi put koristi u veterinarskom lijeku se ispituju genotoksična svojstva.

Na aktivnim supstancama se sprovodi standardni niz ispitivanja genotoksičnosti u skladu sa standardnim ispitivanjima na osnovu utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH GL23 i ispitivanja OECD).

9. Kancerogenost

Odluka o tome je li obavezno ispitivanje kancerogenosti zavisi od rezultata ispitivanja genotoksičnosti, odnosa između strukture i aktivnosti i rezultata ispitivanja toksičnosti nakon primjene ponovljenih doza koji bi mogli da ukažu na mogućnost hiperplastičnih/neoplastičnih promjena.

Razmatraju se svi poznati mehanizmi toksičnosti koji su specifični za vrstu, i sve razlike u metabolizmu između ispitivanih vrsta, ciljnih vrsta životinja i ljudi.

Ispitivanje kancerogenosti se sprovodi se skladu sa standardnim ispitivanjima na osnovu utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH GL28 i ispitivanja OECD).

10. Izuzeci (odstupanja)

Ako je veterinarski lijek namijenjen za lokalnu primjenu, kod ciljne vrste životinja se istražuje sistemska apsorpcija. Ako se dokaže da je sistemska apsorpcija zanemariva, moguće je izostaviti ispitivanja toksičnosti nakon primjene ponovljenih doza, ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti i ispitivanja kancerogenosti, osim ako se:

- (a) u predviđenim uslovima upotrebe očekuje da životinja veterinarski lijek unese oralno; ili
- (b) u predviđenim uslovima upotrebe očekuje da je korisnik veterinarskog lijeka izložen oralno.

II.3.A.4. Ostali zahtjevi

II.3.A.4.1. Posebne studije

Za posebne grupe supstanci, ili ako uočeno dejstvo tokom studija sa ponovljenom dozom kod životinja uključuje promjene koje ukazuju na, na primjer, imunotoksičnost, neurotoksičnost, ili endokrinu disfunkciju, moraju se sprovesti dalja ispitivanja, kao što su studije senzibilizacije ili ispitivanja odložene neurotoksičnosti. U zavisnosti od prirode lijeka, može biti potrebno sprovođenje dodatnih ispitivanja kako bi se procijenio osnovni mehanizam toksičnog dejstva, ili potencijal iritacije.

Za lijekove kod kojih može da dođe do izloženosti kože i očiju treba dostaviti studije o iritaciji i senzibilizaciji. Navedena ispitivanja se sprovode sa konačnom formulacijom.

Prilikom osmišljavanja ovih studija i procjene rezultata se uzimaju u obzir najnovija naučna saznanja i utvrđene smjernice.

II.3.A.4.2. Opažanja kod ljudi

Potrebno je dostaviti podatke koji pokazuju da li se farmakološki aktivne supstance u veterinarskom lijeku koriste kao lijekovi za liječenje ljudi. Ako se upotrebljavaju, treba napraviti kompilaciju svih opaženih dejstava (uključujući neželjena dejstva) kod ljudi, i njihovom uzroku, u mjeri u kojoj mogu da budu značajni za procjenu bezbjednosti veterinarskog lijeka, uzimajući pri tom u obzir, kada je to moguće, rezultate iz objavljenih studije; ako se sastojci veterinarskog lijeka sami ne koriste ili se više ne koriste kao lijekovi za liječenje ljudi, treba navesti obrazloženje ako je javno dostupno.

II.3.A.4.3. Razvoj rezistencije i vezani rizici kod ljudi

Zahtjevi za podatke koji su opisani u ovoj tački su vezani sa antibakterijskim supstancama i možda nijesu u potpunosti primjenjivi na druge vrste antimikrobnih supstanci (odnosno antivirusne lijekove, antimikotike i antiprotozoike), iako se u načelu zahtjevi mogu ispuniti, ako je primjenjivo.

Za navedene lijekove su potrebni podaci o mogućoj pojavi rezistentnih bakterija, ili determinanti rezistencije koje su od značaja za zdravlje ljudi, a vezane su sa upotrebom veterinarskih lijekova. U tom smislu je posebno važan mehanizam razvoja i selekcije takve rezistencije. Podnosilac zahtjeva po potrebi, predlaže mjere za ograničavanje razvoja rezistencije zbog predviđene upotrebe veterinarskog lijeka.

Podaci o rezistenciji koji su važni za kliničku upotrebu lijeka kod ciljnih životinja se navode u skladu sa dijelom II.4.A.2. Kada je potrebno, upućuje se na podatke iz dijela II.4.A.2.

1. Kod životinja koje se koriste za proizvodnju hrane procjena rizika treba da obuhvati:

(a) prepoznavanje rezistentnih bakterija ili determinanti rezistencije koje bi mogle da budu vezane sa bolestima ljudi (zoonotske i/ili komensalne bakterije) i koje nastaju selekcijom radi upotrebe antimikrobnog veterinarskog lijeka kod ciljnih životinja (prepoznavanje opasnosti, engl. hazard identification);

(b) vjerovatnoću širenja prepoznatih opasnosti sa ciljne vrste životinja, kao posljedica upotrebe razmatranog veterinarskog lijeka;

(c) vjerovatnoću naknadnog izlaganja ljudi prepoznatoj opasnosti putem hrane ili neposrednim kontaktom i rezultirajuće posljedice (neželjeno dejstvo na zdravlje) po zdravlje ljudi. Smjernice su dostupne u VICH GL27 i smjernicama EU.

2. Kod kućnih ljubimaca razmatranje rizika po zdravlje ljudi ili javno zdravlje obuhvata:

(a) prepoznavanje rezistentnih bakterija ili determinanti rezistencije koje bi mogle da budu vezane sa bolestima ljudi i koje nastaju selekcijom radi upotrebe antimikrobnog veterinarskog lijeka kod ciljnih životinja;

(b) procjenu izloženosti zoonotskim i komensalnim bakterijama kod ciljne vrste životinja na osnovu uslova upotrebe razmatranog veterinarskog lijeka;

(c) razmatranje naknadnog izlaganja ljudi antimikrobnoj rezistenciji i posljedice po zdravlje ljudi.

3. Razmatra se rezistencija u životnoj sredini.

II.3.A.5. Bezbjednost po korisnika

Ovaj odjeljak uključuje procjenu efekata koji su ustanovljeni u djelovima od II.3.A do II.3.A.4., i navedene efekte povezuje sa vrstom i trajanjem izlaganja ljudi lijeku, da bi se formulisala odgovarajuća upozorenja za korisnike i ostale mjere upravljanja rizikom.

Bezbjednost po korisnika se obrađuje u skladu sa smjernicama Komiteta za veterinarske lijekove (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, u daljem tekstu: CVMP).

II.3.A.6. Procjena rizika po životnu sredinu

1. Procjena rizika po životnu sredinu se sprovodi da bi se procijenio mogući štetni uticaj koji može da ima upotreba veterinarskog lijeka na životnu sredinu, i utvrdio rizika od tog dejstva. U procjeni se navode i sve mjere opreza koje mogu da budu potrebne za smanjenje takvog rizika.

2. Procjena se sastoji od dvije faze. Prva faza procjene je obavezna. Podaci procjene se dostavljaju u skladu sa smjernicama koje objavljuje EMA. Navodi se moguća izloženost životne sredine lijeku i nivo rizika vezanog za takvo izlaganje, posebno uzimajući u obzir:

(a) ciljne vrste životinja i predloženi način upotrebe;

(b) način primjene lijeka, a mogući opseg neposrednog prodiranja u ekosisteme;

(c) moguće izlučivanje lijeka, njegovih aktivnih supstanci ili odgovarajućih metabolita u životnu sredinu preko liječenih životinja; postojanost u tim izlučevinama;

(d) odlaganje neupotrijebljenog veterinarskog lijeka ili drugog otpadnog materijala.

3. U drugoj fazi se sprovode dalja posebna istraživanja o sudbini lijeka i njegovom uticaju na pojedine ekosisteme u skladu sa smjernicama koje objavljuje EMA. U obzir se uzima opseg izloženosti životne sredine lijeku i raspoloživi podaci o fizičkim/hemijskim, farmakološkim i/ili toksikološkim osobinama predmetnih supstanci, uključujući metabolite u slučaju prepoznatog rizika, koji su dobijeni iz drugih ispitivanja sprovedenih u skladu sa ovim pravilnikom.

4. Za lijekove namijenjene životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, postojane, bioakumulativne i otrovne (engl. persistent, bioaccumulative and toxic, u daljem tekstu: PBT), ili vrlo postojane i vrlo bioakumulativne supstance (engl. very persistent and very bioaccumulative, u daljem tekstu: vPvB) se klasifikuju u skladu sa kriterijumima iz Priloga XIII. Regulative (EC) br. 1907/2006 Evropskog parlamenta i Savjeta o registraciji, procjeni, autorizaciji i registraciji hemikalija (u daljem tekstu: REACH) i procjenjuju u skladu sa smjernicama za PBT, i vPvB u veterinarskim lijekovima koje objavljuje EMA.

II.3.B. Ispitivanja rezidua

1. U ovoj tački se primjenjuju definicije iz Regulative (EC) br. 470/2009 o procedurama u Evropskoj uniji za utvrđivanje graničnih vrijednosti rezidua farmakološki aktivnih supstanci u hrani životinjskog porijekla i aktima donesenim na osnovu ove regulative.

2. Eliminacija rezidua iz jestivih tkiva ili iz jaja, mlijeka i meda (voska, ako je prikladno) dobijenih iz liječenih životinja se proučava da bi se odredilo pod kojim uslovima i u kojem obimu rezidue mogu da ostanu u hrani dobijenoj od tih životinja. Pored toga, studije treba da omoguće određivanje perioda karence.

3. Za veterinarske lijekove namijenjene za upotrebu kod životinja za proizvodnju hrane, u dokumentaciji o reziduama treba da pokaže:

(a) u kojoj mjeri i koliko dugo rezidue veterinarskog lijeka ili njegovi metaboliti ostaju u jestivim tkivima liječene životinje, ili u mlijeku, jajima i/ili medu (vosku, ako je prikladno) dobijenim od takve životinje;

(b) da je moguće utvrditi realni period karence koji se može pratiti u uslovima farmskog uzgoja životinja, kako bi se sprečio rizik po zdravlje potrošača od hrane dobijene od liječenih životinja;

(c) da su analitičke metode korišćene u studijama eliminacije rezidua dovoljno validirane da se može garantovati da su dostavljeni podaci o reziduama odgovarajuća osnova za utvrđivanje perioda karence.

II.3.B.1. Identifikacija lijeka

Treba dostaviti identifikaciju veterinarskog lijeka odnosno veterinarskih lijekova korišćenih u ispitivanju, uključujući:

(a) sastav;

(b) rezultate fizičkih i hemijskih ispitivanja (potentnost i čistoća) za odgovarajuću seriju ili serije;

(c) identifikaciju serije.

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

1. Svrha ovih ispitivanja, kojima se mjeri brzina kojom se rezidue eliminišu u ciljnoj životinji nakon zadnje primjene veterinarskog lijeka je da se omogući određivanje perioda karence koji je

potreban da obezbijedi da u hrani dobijenoj od liječenih životinja nema rezidua koje mogu da predstavljaju opasnost za potrošače.

2. Izvještava se o trenutnom statusu MRL za komponente veterinarskog lijeka u odgovarajućoj ciljnoj vrsti.

3. Nivoi prisutnih rezidua se utvrđuju sa dovoljnom učestalošću nakon što su ispitivane životinje primile zadnju dozu veterinarskog lijeka. Studije na sisarima i pticama se sprovode u skladu sa smjernicama VICH GL48 i drugim odgovarajućim smjernicama. Studije o reziduama u medu se sprovode u skladu sa smjernicama VICH GL56, a studije o eliminaciji kod vodenih vrsta u skladu sa smjernicama VICH GL57.

4. Na osnovu evaluacije se obrađuje utemeljenje za predloženi period karence.

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

Studija (studije) o eliminaciji rezidua, analitičke metode i njihova validacija moraju da budu u skladu sa smjernicama VICH GL49.

Analitička metoda mora da uzme u obzir naučna i tehnička saznanja u vrijeme podnošenja zahtjeva.

II.4. Dio 4.: Dokumentacija o efikasnosti (pretkliničke studije i klinička ispitivanja)

II.4.A. Pretkliničke studije

Cilj pretkliničkih studija je da se istraže bezbjednost i efikasnost lijeka za ciljnu životinju, pa su potrebna da bi se ustanovila farmakološka aktivnost, farmakokinetička svojstva, doza i dozni interval, rezistencija (ako je primjenjivo) i tolerancija na lijek kod ciljne životinje.

II.4.A.1. Farmakologija

II.4.A.1.1. Farmakodinamika

1. Potrebno je opisati farmakodinamičko dejstvo aktivnih supstanci u veterinarskom lijeku.

2. Na odgovarajući način se opisuje način djelovanja i farmakološko dejstvo na kojem se zasniva preporučena primjena u praksi, uključujući sekundarno dejstvo (ako postoje). Generalno, treba proučiti dejstvo na glavne tjelesne funkcije. Rezultati se izražavaju kvantitativno (npr., upotrebom dozno-efektne linije i/ili linije vrijeme - efekata) i, po mogućnosti, u poređenju sa supstancama čija je aktivnost dobro poznata (ako se tvrdi da je aktivnost supstance veća u odnosu na supstancu čija je aktivnost dobro poznata, mora se prikazati razlika i pokazati da je statistički značajna).

3. Istražuju se svi efekti drugih karakteristika lijeka (kao što je put primjene ili formulacija) na farmakološku aktivnost aktivne supstance.

4. Eksperimentalne tehnike, osim ako su standardni postupci, moraju da budu opisane dovoljno detaljno da ih je moguće ponoviti i utvrditi njihova validnost. Eksperimentalni rezultati se navode jasno i predstavljaju se rezultati svih statističkih poređenja.

5. Istražuju se sve kvantitativne modifikacije odgovora, koja je posljedica ponovljene primjene supstance, osim ako ne postoje opravdani razlozi da se one ne istražuju.

II.4.A.1.2. Farmakokinetika

1. U kontekstu procjene bezbjednosti i efikasnosti veterinarskog lijeka za ciljnu vrstu životinja je neophodno navesti osnovne farmakokinetičke podatke o aktivnoj supstanci, posebno ako se odnosi na novu supstancu ili formulaciju.

2. Ciljevi farmakokinetičkih studija na ciljnim vrstama životinja mogu se podijeliti u četiri glavna područja:

(a) da se opišu osnovne farmakokinetičke karakteristike (odnosno apsorpcija, raspodjela, odnosno distribucija, metabolizam i izlučivanje) aktivne supstance u formulaciji;

(b) da se upotrebe osnovne farmakokinetičke karakteristike za istraživanje odnosa između režima doziranja, koncentracije u plazmi i tkivu tokom vremena i farmakoloških, terapijskih i toksičnih efekata;

(c) kada je primjenjivo, da se uporede farmakokinetičke parametre kod različitih ciljnih vrsta i istražiti moguće razlike vezane za vrstu, koje utiču na bezbjednost za ciljne životinje i efikasnost veterinarskog lijeka;

(d) kada je primjenjivo, da se uporedi bioraspoloživost kao podrška u povezivanju (engl. Bridging) informacija o bezbjednosti i efikasnosti među različitim lijekovima, farmaceutskim oblicima, jačinama ili putevima primjene ili da se upordi uticaj promjene u proizvodnji ili sastavu.

3. Kod ciljnih vrsta životinja, farmakokinetičke studije su po pravilu potrebne kao dopuna farmakodinamičkih studija radi lakšeg uspostavljanja bezbjednih i efikasnih režima doziranja (put i mjesto primjene, doza, dozni interval, broj davanja itd.). Dodatne farmakokinetičke studije mogu da budu potrebne radi uspostavljanja režima doziranja zavisno od određenih razlika populacije.

4. Ako su farmakokinetičke studije dostavljene u okviru dijela 3 dosijea, može se navesti upućivanje na ove studije. Za fiksne kombinacije treba vidjeti odjeljak IV.

II.4.A.2. Razvoj rezistencije i vezani rizici kod životinja

1. Za odgovarajuće veterinarske lijekove (na primjer antimikrobne lijekove, antiparazitike) treba navesti podatak o trenutnoj rezistenciji (ako je primjenjivo) i mogućoj pojavi rezistencije koja je klinički značajna za navedenu indikaciju kod ciljne vrste životinja. Po mogućnosti se predstavljaju podaci o mehanizmima rezistencije, molekularnoj genetskoj osnovi rezistencije i brzini prenosa determinanti rezistencije. Kada je relevantno, predstavljaju se podaci o korezistenciji i unakrsnoj rezistenciji. Podnosilac zahtjeva predlaže mjere za ograničavanje razvoja rezistencije kod organizama od kliničkog značaja za predviđenu upotrebu veterinarskog lijeka.

2. Rezistencija od značaja za rizik po ljude se obrađuje u skladu sa dijelom II.3.A.4. tačka 3. Po potrebi se referiše na podatke iz dijela II.3.A.4. tačke 3.

II.4.A.3. Određivanje i potvrda doze

Potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke za opravdanje predložene doze, dozni interval, trajanje liječenja i interval ponovnog liječenja.

Za studije sprovedene u terenskim uslovima se odgovarajuće informacije dostavljaju na način naveden u dijelu II.4.B., osim u opravdanim slučajevima.

II.4.A.4. Tolerancija kod ciljnih vrsta životinja

Kod ciljnih vrsta životinja se mora istražiti lokalna i sistemska tolerancija veterinarskog lijeka. Svrha studije o bezbjednosti za ciljne životinje je da se karakterišu znaci intolerancije i uspostavi odgovarajuća granica bezbjednosti pri upotrebi preporučenm putem primjene. Ovo se može postići povećanjem doze i/ili trajanja liječenja. Izvještaji o studijama moraju da sadrže podatke o svim očekivanim farmakološkim dejstvima i svim neželjenim reakcijama. Studije bezbjednosti za ciljne vrste životinja se sprovode se u skladu sa međunarodnim smjernicama Međunarodne saradnje za usklađivanje tehničkih zahtjeva za registraciju veterinarskih lijekova (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products, VICH) i odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA. I druge pretkliničke studije, uključujući studije iz dijela 3. i klinička ispitivanja, sa odgovarajućim informacijama iz objavljene literature, mogu da pruže informacije o bezbjednosti kod ciljnih vrsta. Ovdje treba uključiti studije razvojne toksičnosti kod ciljnih vrsta životinja, a sažetak se dostavlja u dijelu 3. dosijea.

II.4.B. Klinička ispitivanja

II.4.B.1. Opšta načela

1. Klinička ispitivanja treba da budu osmišljena, da se sprovode i da se o njima izvještava u skladu sa međunarodnim smjernicama o dobroj kliničkoj praksi VICH i odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA. Podaci koji su proistekli iz kliničkih ispitivanja koja su sprovedena van Crne Gore i Evropske Unije se mogu uzeti u obzir pri procjeni zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek samo ako su podaci dovoljno reprezentativni za situaciju u Crnoj Gori, odnosno Evropskoj Uniji.

2. Ekperimentalni podaci kao što su eksploratorna /pilot-ispitivanja ili rezultati neeksperimentalnih pristupa moraju se potvrditi u kliničkim ispitivanjima, osim ako je drugačije opravdano.

3. Svrha kliničkih ispitivanja je da se u terenskim uslovima ispita bezbjednost i efikasnost veterinarskog lijeka za ciljne životinje u uobičajenim uslovima uzgoja i/ili kao dio dobre veterinarske prakse. Njima se dokazuje efekat veterinarskog lijeka nakon primjene kod namjeravane ciljne vrste uz predloženi režim doziranja i predložene puteve primjene. Ispitivanje treba da bude osmišljeno na način da se dokažu indikacije i uzmu u obzir kontraindikacije zavisno od vrste, starosti, rase i pola, uputstva za upotrebu veterinarskog lijeka, i sve neželjene reakcije koje može da ima.

4. Sva veterinarska klinička ispitivanja moraju da se sprovode u skladu sa detaljnim protokolom ispitivanja.

5. Za formulacije namijenjene za upotrebu u veterinarskim kliničkim ispitivanjima se na označavanju navode jasno i neizbrisivo riječi „samo za upotrebu u veterinarskom kliničkom ispitivanju”.

6. Osim ako je drugačije opravdano, klinička ispitivanja moraju da se sprovode na kontrolnim životinjama (kontrolisana klinička ispitivanja). Dobijeni rezultati o efikasnosti za novi lijek se upoređuju sa rezultatima za ciljnu vrstu životinja koja je dobijala veterinarski lijek za koji je izdata dozvola za lijek u Crnoj Gori ili Evropskoj uniji, za koji je bio dokazan prihvatljivi nivo efikasnosti i koji je bio odobren za predložene indikacije i za upotrebu kod iste ciljne vrste životinje, ili koja je dobila placebo ili nijesu bila liječena. Potrebno je dostaviti sve pozitivne ili negativne rezultate.

7. U osmišljavanju protokola, analizi i procjeni kliničkih ispitivanja se upotrebljavaju utvrđena statistička načela u skladu sa odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA, osim ako je drugačije opravdano.

II.4.B.2. Dokumentacija

II.4.B2.1. Rezultati pretkliničkih studija

Kada je moguće, treba navesti podatke o rezultatima:

- a) ispitivanja koja pokazuju farmakološku aktivnost, uključujući ispitivanja kojima se pokazuju farmakodinamički mehanizmi na kojima se temelji terapijsko dejstvo i ispitivanja koja pokazuju glavni farmakokinetički profil;
- b) ispitivanja i istraživanja rezistencije, ako je primjenjivo;
- c) ispitivanja koja pokazuju bezbjednost za ciljnu životinju;
- d) ispitivanja kojima se određuje i potvrđuje doza (uključujući dozni interval, trajanje liječenja i mogući interval ponovnog liječenja).

Ako se tokom ispitivanja pojave neočekivani rezultati, potrebno ih je detaljno opisati. Izostavljanje bilo kojeg od navedenih podataka se mora opravdati. U svim izvještajima o pretkliničkim studijama se navode sljedeći podaci:

- (a) sažetak;
- (b) protokol ispitivanja;
- (c) detaljan opis ciljeva, osmišljavanja i sprovođenje koje uključuje korišćene metode, aparate i materijale, podatke o vrsti, starosti, težini, polu, broju, rasi ili soju životinja, identifikaciju životinja, dozu, putev primjene i raspored davanja lijeka;
- (d) statistička analiza rezultata, ako je potrebno;
- (e) objektivnu raspravu o dobijenim rezultatima koja dovodi do zaključaka o efikasnosti i bezbjednosti veterinarskog lijeka za ciljnu životinju.

II.4.B2.2. Rezultati kliničkih ispitivanja

Svak ispitivač dostavlja sve podatke na pojedinačnim evidencionim kartonima, u slučaju individualnog liječenja, ili zbirnim evidencionim kartonima ako se radi o grupnom liječenju.

Nosilac dozvole za lijek mora da preduzme sve potrebne mjere da obezbijedi da se originalni dokumenti, na kojima se baziraju dostavljeni podaci, čuvaju najmanje pet godina nakon isteka dozvole za veterinarski lijek.

Kod svakog kliničkog ispitivanja, klinička opažanja se sumiraju u sažetak ispitivanja i rezultata, u kojem se posebno navodi:

- (a) broj kontrolnih i ispitivanih životinja koje su liječene pojedinačno ili grupno, koje su razdijeljene prema vrsti, rasi ili soju, starosti i polu;
- (b) broj životinja koje su bile prijevremeno isključene iz ispitivanja, i razlozi za njihovo isključivanje;
- (c) za kontrolne životinje, treba navesti da li:
 - i. nijesu bile liječene;
 - ii. su primile placebo; ili
 - iii. su primale neki drugi veterinarski lijek koji je odobren u Evropskoj Uniji, za koji je bio pokazan prihvatljivi nivo efikasnosti i koji je odobren za predloženu indikaciju za upotrebu na istoj ciljnoj vrsti životinja; ili
 - iv. su primale istu aktivnu supstancu koja se ispituje u drugačijoj formulaciji ili drugim putem primjene;
- (d) učestalost uočenih neželjenih reakcija;
- (e) opažanja o uticaju na proizvodne sposobnosti životinja, kada je primjenjivo;
- (f) podaci o ispitivanim životinjama koje bi mogle da budu pod povećanim rizikom zbog starosti, načina uzgoja, ishrane ili namijene, ili o životinjama čije fiziološko, ili patološko stanje zahtijeva posebnu pažnju;

(g) statističku procjenu rezultata.

Glavni ispitivač mora da izvuče opšte zaključke o efikasnosti veterinarskog lijeka i bezbjednosti za ciljne životinje pod predloženim uslovima upotrebe, a naročito sve podatke koji se odnose na indikacije i kontraindikacije, doziranje i prosječno trajanje liječenja i, po potrebi, uočenim interakcijama sa drugim veterinarskim lijekovima ili dodacima hrani za životinje, i sve posebne mjere opreza koje treba preduzeti tokom liječenja i kliničke znake predoziranja, ako su uočeni.

ODJELJAK III

ZAHTJEVI ZA BIOLOŠKE VETERINARSKE LJEKOVE

Ne dovodeći u pitanje posebne zahtjeve utvrđene zakonodavstvom Unije kojima je regulisana kontrola i iskorjenjivanje pojedinih zaraznih bolesti životinja, na biološke veterinarske lijekove se primjenjuju zahtjevi iz ove glave, osim kada su lijekovi namijenjeni za upotrebu kod nekih vrsta ili sa posebnim indikacijama definisanim u odjeljku IV i V ovog i odgovarajućim smjernicama.

ODJELJAK III.a

ZAHTJEVI ZA BIOLOŠKE VETERINARSKE LJEKOVE OSIM IMUNOLOŠKIH VETERINARSKIH LJEKOVA

Na biološke veterinarske lijekove iz člana 23 zakona, osim lijekova iz člana 24 zakona se primjenjuju zahtjevi iz ovog odjeljka, osim ako je drugačije određeno u odjeljku IV.

Dozvoljena je fleksibilnost po pitanju usaglašenosti sa zahtjevima u ovom odjeljku, ali sva odstupanja od zahtjeva u ovom Prilogu moraju da budu naučno opravdana i zasnovana na posebnim osobinama biološkog lijeka iz ovog odjeljka mogu da budu potrebni podaci o bezbjednosti, u zavisnosti od prirode lijeka.

III.a.1. Dio 1: Sažetak dokumentacije

Vidjeti odjeljak I.

III.a.2. Dio 2: Dokumentacija o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)

III.a.2.A. Opis lijeka

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

1. Navodi se kvalitativni i kvantitativni sastav biološkog veterinarskog lijeka. Ovaj odjeljak uključuje informacije o:

- (a) aktivnoj supstanci;
- (b) sastojcima pomoćnih supstanci, bez obzira na njihovu prirodu ili upotrijebljenu količinu, uključujući adjuvanse, konzervanse, stabilizatore, sredstva za zgušnjavanje, emulgatore, boje, pojačivače ukusa i aromatične supstance, markere itd.;
- (c) sastavu, odnosno spisku svih sastojaka farmaceutskog oblika i njihovoj količini po jedinici (uključujući mogući višak), funkcija sastojaka i upućivanje na njihove standarde kvaliteta (npr., kompendijalna monografija, ili specifikacije proizvođača);
- (d) pratećim rastvorima za rekonstituciju;

(e) vrsti kontejnera i sistema zatvaranja koji se upotrebljava za farmaceutski oblik i za sve prateće rastvore i oprema za rekonstituciju, ako je primjenjivo. Ako se oprema ne isporučuje zajedno sa biološkim veterinarskim lijekom, treba navesti odgovarajuće informacije o opremi.

2. Za podatke o kvantitativnom sastavu svih aktivnih i pomoćnih supstanci veterinarskog lijeka, u zavisnosti od farmaceutskog oblika, navodi se masa ili broj jedinica biološke aktivnosti, po jedinici doze ili po jedinici mase ili zapremine svake aktivne i pomoćne supstance.

3. Kada je moguće, navodi se biološka aktivnost po jedinici mase ili zapremine. Koristi se međunarodna jedinica biološke aktivnosti, ako postoji, osim ako je drugačije opravdano. Ako nije definisana međunarodna jedinica, jedinice biološke aktivnosti izražavaju se na način da daju nedvosmislene podatke o aktivnosti supstance koristeći jedinice Evropske farmakopeje, gdje je primjenjivo.

4. „Uobičajena terminologija” koja se koristi prilikom opisivanja sastojaka biološkog veterinarskog lijeka, bez obzira na primjenu ostalih odredbi čl. 221 stav 1 i 236 zakona i člana 6 ovog pravilnika, podrazumijeva:

(a) kod supstanci koje su navedene u Evropskoj farmakopeji ili, ako nisu navedene, farmakopeji zemalje Evropske unije, glavni naslov u zaglavlju monografije koji će biti obavezan za sve takve supstance, sa pozivom na navedenu farmakopeju;

(b) kod ostalih supstanci, INN koje je preporučila WHO, koji može biti povezan sa drugim nezaštićenim nazivom ili ako ovaj naziv ne postoji, tačnu naučnu oznaku; supstance koje nemaju međunarodni nezaštićeni naziv ni tačnu naučnu oznaku se opisuju navođenjem kako su i od čega pripremljene, a po potrebi se prilažu i drugi odgovarajući podaci;

(c) kod boja, oznaku ‘E’ u skladu sa Direktivom 2009/35/EC Evropskog Parlamenta i Savjeta o bojama koje mogu da budu dodate u lijekove.

III.a.2.A.2. Razvoj lijeka

Potrebno je dostaviti obrazloženje koje pored ostalog uključuje:

(a) izbor sastava i izbor sastojaka, posebno u vezi sa njihovim predviđenim funkcijama i koncentracijama;

(b) uključivanje konzervansa u sastav mora da se opravda;

(c) unutrašnje pakovanje i prikladnost kontejnera i sistema zatvaranja koji se upotrebljava za čuvanje i upotrebu gotovog lijeka. Dostavlja se studija interakcije između gotovog lijeka i primarnog pakovanja kad god postoji mogući rizik od takve interakcije, posebno za injekcione pripravke;

(d) mikrobiološke karakteristike (mikrobiološka čistoća i antimikrobna aktivnost) i uputstva za upotrebu;

(e) moguće dalje pakovanje, spoljašnje pakovanje, kada je potrebno;

(f) predložene veličine pakovanja u odnosu na predloženi put primjene, doziranje i ciljne vrste;

(g) mogući višak u formulaciji, kako bi se obezbijedila minimalna potencia na kraju roka upotrebe, sa obrazloženjem;

(h) odabir proizvodnog procesa aktivne supstance i gotovog lijeka;

(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 dozvole lijek;

(j) ako se uz gotov lijek prilaže sredstvo za doziranje, mora se dokazati tačnost odmjerene doze;

(k) Ako se sa gotovim lijekom preporučuje upotreba pratećeg ispitivanja (npr. dijagnostički test), navode se odgovarajuće informacije o testu.

(l) Uz obrazloženje se prilažu naučni podaci o razvoju proizvoda.

III.a.2.A.3. Karakterizacija

III.a.2.A.3.1. Pojašnjenje strukture i druge osobine

1. Karakterizacija biotehnološke ili biološke supstance (koja uključuje određivanje fizičko-hemijskih svojstava, biološke aktivnosti, imunohemijskih svojstava, čistoće i nečistoća) odgovarajućim tehnikama je potrebna da bi se omogućilo utvrđivanje prikladne specifikacije. Nije prihvatljivo samo upućivanje na podatke iz literature, osim ako je opravdano prethodnim saznanjima o sličnim molekulima za promjene, kod kojih nema pitanja bezbjednosti. Adekvatna karakterizacija se sprovodi u fazi razvoja i po potrebi nakon značajnih promjena procesa.

2. Navode se sve dostupne odgovarajuće informacije o primarnoj i sekundarnoj strukturi i strukturi višeg reda, uključujući post-translacione (npr. glikoforme) i druge modifikacije aktivne supstance.

3. Navode se podaci o biološkoj aktivnosti (odnosno posebna sposobnost ili kapacitet lijeka da dostigne definisano biološko dejstvo). Biološka aktivnost se obično određuje, ili procjenjuje prikladnom, pouzdanom i kvalifikovanom metodom. Nepostojanje takve analize treba opravdati. Prepoznato je da će se opseg podataka o karakterizaciji povećati tokom razvoja.

4. Treba navesti razlog za odabir metoda upotrijebljenih za karakterizaciju i obrazložiti njihovu prikladnost.

III.a.2.A.3.2. Nečistoće

1. Potrebno je razmotriti nečistoće povezane sa procesom (na primjer, bjelančevine ćelije domaćina, DNK ćelije domaćina, ostaci medijuma, ispuštajuće supstance iz kolone) i nečistoće vezane sa proizvodom (na primjer prekursori, rascijepljeni oblici, produkti razgradnje, agregati). Navode se kvantitativni podaci o nečistoćama, uključujući maksimalnu količinu za najveću dozu. Za određene nečistoće povezane sa 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 proizvodnog postupka

1. Opis proizvodnog postupka koji se prilaže uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek iz čl. 221 stav 1 i 236 zakona i člana 6 ovog pravilnika mora da bude pripremljen na način da daje odgovarajući opis karakteristike primijenjenih postupaka.

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

3. Opis procesa proizvodnje uključuje najmanje:

(a) različite faze proizvodnje, uključujući proizvodnju aktivne supstance i opis koraka purifikacije;

(b) dostavlja se dijagramom toka procesa svih naknadnih koraka, tako da se može procijeniti ponovljivost proizvodnog postupka i rizici od štetnih efekata na gotove lijekove, kao što je mikrobiološka kontaminacija;

(c) u slučaju kontinuirane proizvodnje, sve pojedinosti o preduzetim mjerama opreza za obezbjeđivanje homogenosti i konzistencije svake serije gotovog lijeka. Dostavlja se podatak kako se definiše serija i o predloženoj veličini komercijalne serije;

(d) spisak svih supstanci i odgovarajućih faza u kojima se koriste, uključujući supstance koje se tokom proizvodnje ne mogu povratiti;

(e) podaci o mješanju sa kvantitativnim podacima o svim upotrebljenim supstancama, uključujući primjer za reprezentativnu proizvodnu seriju;

(f) spisak in-procesnih kontrola i fazu proizvodnje u kojoj se sprovode i kriterijume prihvatljivosti;

(g) za sterilne proizvode, ako se koriste nefarmakopejski uslovi sterilizacije, podaci o upotrebljenom procesu sterilizacije i/ili aseptičnim postupcima.

4. Za kritične korake, ili kritične analize koje se upotrebljavaju u proizvodnom procesu (na primjer validacija procesa sterilizacije, ili aseptične obrade ili punjenja) se navodi opis, dokumentacija i rezultati validacije i/ili studija evaluacije, i validacija proizvodnog procesa kao cjeline, i dokazuje sa dostavljanjem rezultata za tri uzastopne serije koje su proizvedene opisanom metodom.

III.a.2.C. Proizvodnja i kontrola polaznih materijala

1. U smislu ove tačke „polazni materijali” su sve komponente, uključujući aktivne supstance, koje su upotrebljene u proizvodnji biološkog veterinarskog lijeka. Podloge koje se upotrebljavaju za proizvodnju aktivnih supstanci se smatraju jednim polaznim materijalom.

2. Potrebno je dostaviti kvalitativni i kvantitativni sastav kada Institut smatra da je ta informacija važna za kvalitet gotovog lijeka i rizike koje bi mogao da predstavlja.

3. Ako se za pripremu navedenih podloga upotrebljavaju materijali životinjskog porijekla, treba navesti upotrijebljenu vrstu životinja i tkivo i dokazati usklađenost sa odgovarajućim monografijama, uključujući opšte monografije i opšta poglavlja Evropske farmakopeje.

4. Podnosilac zahtjeva dostavlja dokumentaciju kojom dokazuje da polazni materijali, uključujući vakcinalni soj, ćelijski soj, seriju seruma i ostali materijal životinjskog porijekla kod kojih može da dođe do prenosa TSE, i proizvodnja veterinarskog lijeka ispunjavaju zahtjeve iz Smjernice o smanjenju rizika od prenosa uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova za primjenu u humanoj i veterinarskoj medicini, i odgovarajuće monografije Evropske farmakopeje.

5. Kao dokaz o usklađenosti se može koristiti CEP koji je izdao EDQM uz upućivanje na odgovarajuću monografiju Evropske farmakopeje.

6. Dokumentacija mora da obuhvati specifikacije, podatke o ispitivanjima koja se sprovode radi kontrole kvaliteta svih serija polaznih materijala i rezultate serije za sve upotrebljene komponente, i dostavlja se u skladu sa navedenim odredbama.

7. Prilažu se sertifikati analize za polazne materijale, kako bi se dokazala usklađenost sa definisanom specifikacijom.

8. Boje u svim slučajevima moraju da ispunjavaju zahtjeve Direktive 2009/35/EZ o bojama koje mogu da budu dodate u lijekove.

9. Upotreba antibiotika tokom proizvodnje i konzervansa mora da bude u skladu sa Evropskom farmakopejom.

10. Za nove pomoćne supstance, tj. pomoćne supstance koje se u veterinarskom lijeku u Evropskoj uniji upotrebljavaju prvi put, ili imaju novi put primjene, treba obezbijediti podatke o proizvodnji, karakterizaciji i kontroli, sa upućivanjima na podatke o kliničkoj i nekliničkoj bezbjednosti. Za boje se izjave o usklađenosti iz dijela II.2.C2 tačaka 3 i 4 smatraju dovoljnim.

III.a.2.C.1. Polazni materijali opisani u farmakopeji

1. Monografije Evropske farmakopeje se primjenjuju na sve polazne materijale koji su u njima navedene, osim ako je dostavljeno odgovarajuće obrazloženje.

2. Za ostale supstance, Institut može da zahtijeva da se za lijek koji se proizvodi u Crnoj Gori poštuje njena nacionalna farmakopeja.

3. Opis analitičke metode može da se zamijeni upućivanjem na datu farmakopeju.

4. Rutinska ispitivanja koja se sprovode na svakoj seriji polaznih materijala treba da budu kao što su navedena u zahtjevu za izdavanje dozvole za lijek. Ako se koriste ispitivanja koja nijesu navedena u farmakopeji, treba dostaviti dokaz da polazni materijali ispunjavaju zahtjeve kvaliteta iz navedene farmakopeje.

5. Kada specifikacija ili druge odredbe iz monografije Evropske farmakopeje, ili farmakopeje neke od zemalja Evropske uniju mogu da budu nedovoljne da se obezbijedi kvalitet supstance, Institut može da traži od podnosioca zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek prikladnije specifikacije. Navodna nedovoljnost se prijavljuje organu koja je odgovoran za datu farmakopeju.

III.a.2.C.2. Polazni materijali koji nijesu opisani u farmakopeji

III.a.2.C.2.1. Polazni materijali biološkog porijekla

1. Ako se za proizvodnju veterinarskog lijeka koriste polazni materijali kao što su mikroorganizmi, tkiva biljnog ili životinjskog porijekla, ćelije ili tečnosti (uključujući krv) ljudskog, ili životinjskog porijekla, ili biotehnološki ćelijski konstrukti, treba opisati i dokumentovati porijeklo, uključujući geografsku regiju i istoriju polaznih materijala. Navodi se porijeklo i opšte zdravstveno stanje i imunološki status životinja od kojih je dobijen, a treba da se upotrebljavaju definisani pulovi polaznih materijala.

2. Za sojeve vakcine, uključujući ćelijske sojeve i grupne uzorke seruma te, ako je moguće, polazne materijale iz kojih potiču treba dokazati odsustvo stranih agensa (bakterije, mikoplazme, gljivice i virusi) u skladu sa Evropskom farmakopejom.

3. Potrebno je dostaviti podatke o svim supstancama biološkog porijekla koje se koriste u svim fazama proizvodnog postupka. Ovi podaci uključuju proizvodnu strategiju, postupke purifikacije i inaktivacije sa validacijom i sva ispitivanja koja se sprovode u procesnoj kontroli da se obezbijedi kvalitet, bezbjednost i konzistentnost proizvedenih serija gotovog lijeka, kao i podatke o svim ispitivanjima kontaminacije sprovedena na svakoj seriji supstance. Navode se sve posebne mjere opreza koje mogu biti potrebne tokom čuvanja polaznog materijala i po potrebi, rok trajanja.

4. Ako se koristi polazni materijal životinjskog ili humanog porijekla, opisuju se mjere kojima se obezbjeđuje odsustvo stranih agensa. Ako se utvrdi ili posumnja na prisustvo stranih agensa, taj materijal se odbacuje ili prerađuje validiranim tretmanom da bi se smanjio rizik od prisustva. Ako se utvrdi, ili posumnja prisustvo nakon tretmana, odgovarajući materijal se koristi samo ako se daljom preradom lijeka obezbjeđuje njihova eliminacija i/ili inaktivacija; eliminacija i/ili inaktivacija takvih stranih agensa se dokazuje.

5. Kod upotrebe ćelijskih sojeva treba pokazati da su svojstva ćelije ostala nepromijenjena sve do najvišeg nivoa pasaže koji je upotrebljen u proizvodnji.

6. Za genetski izmijenjene polazne materijale ova informacija mora da sadrži i podatke kao što su opis polaznih ćelija ili sojeva, konstrukcija ekspresionog vektora (naziv, porijeklo, funkcija replikona, pojačivač promotora i drugi regulatorni elementi), kontrola sekvence efikasno umetnute DNK ili RNK, oligonukleotidna sekvenca plazmidnog vektora u ćelijama, upotrijebljeni plazmid za kotransfekciju, dodati ili izbrisani geni, biološka svojstva konačnog konstrukta i eksprimirani geni, broj kopija i genetska stabilnost.

7. Za veterinarske lijekove koji sadrže, ili koji se sastoje od genetski modifikovanih organizama (GMO), uz dio zahtjeva o kvalitetu treba priložiti dokumente koji su obavezni u skladu sa Direktivom 2001/18/EC kojom se uređuje puštanje genetski modifikovanih organizama u životnu sredinu.

8. Kada je potrebno, moraju se dostaviti uzorci biološkog polaznog materijala, ili reagensa korišćenih u postupcima ispitivanja kako bi se Institutu omogućilo sprovođenje kontrolnih ispitivanja.

III.a.2.C.2.2. Polazni materijali koji nijesu biološkog porijekla

1. Dostavlja se opis u obliku monografije, koji uključuje:

- (a) naziv polaznog materijala koji ispunjava zahtjeve iz dijela III.a.2.A.1. tačke 4 se dopunjuje mogućim trgovačkim, ili naučnim sinonimima;
- (b) opis polaznog materijala napisan u formi koja se u Evropskoj farmakopeji upotrebljava za opis supstance;
- (c) funkcija polaznog materijala;
- (d) metode identifikacije;
- (e) posebne mjere opreza koje mogu biti potrebne tokom čuvanja polaznog materijala i po potrebi, rok upotrebe.

III.a.2.D. Kontrolna ispitivanja u toku proizvodnog procesa (procesna kontrola)

1. Dosije uključuje podatke o ispitivanjima koja se sprovode u procesnoj kontroli, koja se sprovode u međufazama proizvodnje radi provjere konzistentnosti proizvodnog procesa i gotovog lijeka. Za svako kontrolno ispitivanje se određuje specifikacija i opisuju analitičke metode. Treba dostaviti validaciju kontrolnih ispitivanja, osim ako je drugačije opravdano.

2. U specifikaciji za serije aktivne supstance se definišu kriterijumi prihvatljivosti i ispitivanja koja se upotrebljavaju za postizanje dovoljne kontrole kvaliteta aktivne supstance. Treba uključiti ispitivanje biološke aktivnosti, osim ako je drugačije opravdano. Određuju se gornje granične vrijednosti za nečistoće, pri čemu se uzimaju u obzir pitanja o bezbjednosti. Navodi se mikrobiološki kvalitet aktivne supstance. Potrebno je dokazati odsustvo stranih agensa (bakterija, mikoplazma, gljivica i virusa) u skladu sa Evropskom farmakopejom.

3. U skladu sa Direktivom 2010/63/EU o zaštiti životinja koje se koriste u naučne svrhe i Evropskom konvencijom o zaštiti kičmenjaka koji se koriste u eksperimentalne i druge naučne svrhe, ispitivanja se izvode na način da se upotrebi najmanji broj životinja i da prouzrokuje najmanje bola, patnje, stresa ili trajnih oštećenja. Ako je moguće, upotrebljava se alternativno ispitivanje in vitro kada se njime mogu zamijeniti ili smanji upotreba životinja ili umanjiti patnja.

III.a.2.E. Kontrolna ispitivanja gotovog lijeka

III.a.2.E.1. Specifikacija gotovog lijeka

Za sva ispitivanja se radi procjene kvaliteta navodi detaljan opis tehnika koje se upotrebljavaju pri analizi gotovog lijeka.

Ako postoje odgovarajuće monografije, a primjenjuju se procedure i granične vrijednosti drugačije od navedenih u monografijama Evropske farmakopeje ili ukoliko ona nije dostupna, u farmakopeji neke od zemalja Evropske unije, dostavlja se dokaz da bi gotov lijek, akobi se ispitivao u skladu sa navedenom monografijom, ispunjavao zahtjeve kvaliteta te farmakopeje za navedeni farmaceutski oblik. Zahtjev za izdavanje dozvole za lijek treba da sadrži spisak sprovedenih ispitivanja na reprezentativnim uzorcima svake serije gotovog lijeka. Ako je primjenjivo, navodi učestalost ispitivanja koja se sprovode na balku gotovog lijeka umjesto na jednoj ili više serija koje su iz njega pripremljene. Obrazlaže se učestalost ispitivanja koja se ne sprovode rutinski. Navode se i obrazlažu kriterijumi prihvatljivosti za puštanje u promet. Dostavlja se validacija kontrolnih ispitivanja koja se sprovode na gotovom lijeku.

Određuju se gornje granične vrijednosti za nečistoće, uzimajući u obzir pitanja o bezbjednosti.

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

1. Opšte karakteristike

Ispitivanja opštih karakteristika, kada je primjenjivo, se odnose na izgled gotovog lijeka i na fizička, ili hemijska ispitivanja, kao što su pH, osmolarnost itd. U svakom pojedinačom slučaju podnosilac zahtjeva mora za svaku navedenu karakteristiku da navede specifikacije i odgovarajuće granice pouzdanosti.

2. Identifikacija i ispitivanje potentnosti

Po potrebi se sprovodi poseban test identifikacije aktivne supstance. Kada je potrebno, ispitivanje identifikacije može se kombinovati sa ispitivanjem potentnosti.

Sprovodi se ispitivanje aktivnosti, ili ispitivanje za kvantifikaciju aktivne supstance ili ispitivanje za kvantitativno mjerenje funkcionalnosti (biološka aktivnost/ funkcionalni efekat) koji je vezan za odgovarajuća biološka svojstva, da bi se pokazalo da će svaka serija imati odgovarajuću potentnost koja obezbjeđuje njenu bezbjednost i efikasnost.

Biološka analiza je obavezna kada fizičko-hemijske metode ne pružaju odgovarajuću informaciju o kvalitetu lijeka. Takva analiza, kada je moguće, uključuje referentne materijale i statističke analize koje omogućuju izračunavanje granica pouzdanosti. Ako navedena ispitivanja ne mogu da se sprovedu na gotovom lijeka, moguće ih je sprovesti u međufazi, što kasnije u proizvodnom procesu.

Ako tokom proizvodnje gotovog lijeka dođe do razgradnje (degradacije), navode se maksimalno prihvatljivi nivoi pojedinačnih i ukupnih produkata razgradnje odmah nakon proizvodnje.

3. Identifikacija i analiza komponenti pomoćnih supstanci

Ako je neophodno, za pomoćne supstance se sprovodi barem identifikaciono ispitivanje. Za konzervanse je obavezno ispitivanje gornje i donje granične vrijednosti. Za sve druge komponente pomoćnih supstanci koje bi mogle da izazovu neželjene reakcije je obavezno ispitivanje gornje granične vrijednosti. Ako je primjenjivo, na gotovom lijeku se verifikuje količina i vrsta adjuvansa i njegovih komponenti, osim ako je drugačije opravdano.

4. Ispitivanja sterilnosti i čistoće

Odsustvo stranih agensa (bakterije, mikoplazme, gljivice i bakterijski endotoksini, po potrebi) se dokazuju u skladu sa Evropskom farmakopejom. Da bi se dokazalo odsustvo kontaminacije drugim supstancama, sprovode se odgovarajuća ispitivanja u skladu sa prirodom biološkog veterinarskog lijeka, načinom i uslovima proizvodnje. Ako se za svaku seriju rutinski sprovodi manje ispitivanja nego što se to traži odgovarajućom Evropskom farmakopejom, ova ispitivanja su od ključne važnosti za usklađenost sa monografijom. Potrebno je dostaviti dokaz da bi biološki veterinarski lijek ispunjavao zahtjeve, ako bi bio u potpunosti ispitan u skladu sa monografijom.

5. Rezidualna vlaga

Svaka serija liofilizovanog lijeka ili tableta se ispituje na rezidualnu vlagu.

6. Zapremina punjenja

Potrebno je sprovesti odgovarajuća ispitivanja za dokazivanje odgovarajuće zapremine punjenja.

III.a.2.E.3. Referentni standardi ili materijali

Potrebno je navesti informacije o proizvodnom procesu koji se upotrebljava za utvrđivanje referentnih materijala. Ako je tokom razvoja lijeka za određeno ispitivanje upotrebljeno više od jednog referentnog standarda, navodi se istorijat kvalifikacije sa opisom kako je održan odnos između različitih standarda.

Ako se upotrebljavaju referentni pripravci i standardi koji nisu opisani u Evropskoj farmakopeji, moraju se detaljno identifikovati i opisati.

III.a.2.F. Konzistentnost proizvedenih serija

III.a.2.F.1. Aktivna supstanca

Da bi se obezbijedio konzistentan kvalitet proizvedenih serija aktivne supstance i dokazala usklađenost sa specifikacijom, dostavljaju se podaci o reprezentativnim serijama.

III.a.2.F.2. Gotov lijek

Da bi se obezbijedio konzistentan kvalitet proizvedenih serija lijeka i dokazala usklađenost sa specifikacijom, treba dostaviti cjelokupan protokol tri uzastopne serije koje su reprezentativne za rutinsku proizvodnju.

III.a.2.G. Ispitivanja stabilnosti

1. Ispitivanja stabilnosti obuhvataju stabilnost aktivne supstance i gotovog lijeka, uključujući rastvarače, ako je potrebno. Ako se aktivne supstance čuvaju, predviđeni uslovi i trajanje čuvanja se definišu na osnovu podataka o stabilnosti; oni se mogu dobiti ispitivanjem samih aktivnih supstanci ili odgovarajućim ispitivanjem gotovog lijeka.

2. Opisuju se ispitivanja na osnovu kojih je predložen rok upotrebe, preporučeni uslovi čuvanja i specifikacije na kraju roka upotrebe koje je predložio podnosilac zahtjeva. Navedena ispitivanja se uvijek izvode u realnom (stvarnom) vremenu (engl. real-time studies); sprovode se na barem tri reprezentativne serije proizvedene u skladu sa opisanim procesom proizvodnje i na lijekovima koji se čuvaju u konačnom kontejneru, odnosno pakovanju; navedena ispitivanja uključuju ispitivanja biološke i fizičko-hemijske stabilnosti gotovog lijeka sprovedena u pravilnim vremenskim intervalima do navedenog kraja roka upotrebe.

3. Zaključci treba da sadrže rezultate analiza koji opravdavaju predloženi rok upotrebe u svim predloženim uslovima čuvanja. Rezultati dobijeni ispitivanjem stabilnosti uzimaju se u obzir pri definisanju odgovarajuće formulacije i specifikacija za puštanje u promet kako bi se obezbijedila usklađenost proizvoda sa navedenim rokom važenja.

4. Kada se lijekovi daju sa hranom za životinje, prema potrebi se dostavljaju i podaci o roku upotrebe lijeka u različitim fazama miješanja, kada se miješa u skladu sa preporučenim uputstvom.

5. Ako gotov lijek treba rekonstituisati prije primjene, ili se daje u vodi za piće, treba priložiti podatke o predloženom roku upotrebe rekonstituisanog lijeka u skladu sa preporukama. Dostavljaju se i podaci koji opravdavaju predloženi rok upotrebe za rekonstituisani lijek.

6. Kod višedoznog kontejnera se po potrebi dostavljaju podaci o stabilnosti da bi se opravdao rok upotrebe lijeka nakon prvog otvaranja, i definiše specifikacija tokom upotrebe.

7. Kada je gotov lijek podložen nastanku razgradnih produkata, podnosilac zahtjeva navodi ove produkte i upotrijebljene metode identifikacije i postupke ispitivanja.

8. Podaci o stabilnosti, dobijeni od kombinovanih lijekova se mogu upotrebiti kada je odgovarajuće obrazloženo, za derivatne lijekove koji sadrže jednu ili više istih komponenti.

9. Treba dokazati efikasnost sistema konzerviranja. Mogu da budu dovoljni podaci o efikasnosti konzervansa u drugim sličnim biološkim veterinarskim lijekovima istog proizvođača.

III.a.2.H. Ostali podaci

U dokumentaciju se mogu uključiti podaci koji se odnose na kvalitet biološkog veterinarskog lijeka koji nijesu obuhvaćeni djelovima od III.a.2. do III.a.2.G.

III.a.3. Dio 3.: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i rezidua)

1. Svaki izvještaj o studiji uključuje:

- (a) kopiju plana studije (protokola);
- (b) izjavu o usaglašenosti sa dobrom laboratorijskom praksom, ako je primjenjivo;
- (c) opis korišćenih metoda, aparata i materijala;
- (d) opis i obrazloženje sistema ispitivanja;
- (e) opis dobijenih rezultata koji je dovoljno detaljan da je moguća kritička procjena rezultata nezavisno od tumačenja autora;
- (f) statističku analizu rezultata, ako je primjereno;
- (g) analizu rezultata sa napomenom o nivoima sa uočenim efektima i bez uočenih efekata, i o eventualnim neuobičajenim rezultatima;
- (h) naziv laboratorija;
- (i) ime vođe studije;
- (j) potpis i datum;
- (k) mjesto i vremenski period tokom kojeg je sprovedena studija;
- (l) legendu skraćenica i oznaka, bez obzira da li su međunarodno prihvaćene ili nijesu;
- (m) opis matematičkih i statističkih postupaka.

2. Objavljene studije mogu da se prihvate ako sadrže dovoljno podataka i pojedinosti za nezavisnu procjenu. Eksperimentalne tehnike se opisuju toliko detaljno da ih je moguće reprodukovati, a ispitivač mora da utvrdi njihovu validnost. Sažeci studija za koje nijesu dostupni detaljni izvještaji se ne prihvataju kao alidna dokumentacija. Za određene zahtjeve bezbjednosti može se uputiti EPMAR ako je supstanca prethodno procijenjena da bi se utvrdio MRL. Kada se upućuje na EPMAR, ne treba dostaviti studije koje su već procijenjene u okviru procjene MRL; dostavljaju se samo nove studije koje nijesu bile dostupne pri procjeni MRL. Ako način izlaganja (na primjer za korisnika) nije jednak načinu koji se upotrebljava u skladu sa Regulativom Komisije (EU) 2018/782 o utvrđivanju metodoloških principa za procjenu rizika i preporuka za upravljanje rizikom iz Uredbe (EC) br. 470/ 2009 o procedurama u Evropskoj uniji za utvrđivanje graničnih vrijednosti rezidua farmakološki aktivnih supstanci u hrani životinjskog porijekla i aktima donesenim na osnovu ove regulative, mogu da budu potrebne nove studije.

III.a.3.A. Ispitivanja bezbjednosti

1. Dokumentacija o bezbjednosti mora da bude odgovarajuća za procjenu:

- (a) moguće toksičnosti veterinarskog lijeka i sve opasne ili neželjene efekte na ciljnoj vrsti koji se mogu javiti pod predloženim uslovima upotrebe;
- (b) moguće rizike koji mogu da budu posljedica izloženosti ljudi veterinarskom lijeku, na primjer tokom davanja lijeka životinji;
- (c) mogućih rizika po životnu sredinu od upotrebe veterinarskog lijeka.

2. U nekim slučajevima može da bude potrebno ispitivanje metabolita polaznog jedinjenja, ako predstavljaju problematične rezidue.

3. Pomoćna supstanca koja se prvi put upotrebljava u veterinarskom lijeku ili koja se upotrebljava novim putem primjene se tretira kao aktivna supstanca.

4. Razmatraju se svi odjeljci iz dijela III.a.3.A. U zavisnosti od prirode lijeka, određeni odjeljci možda nisu relevantni pa se studije mogu izostaviti, kada je opravdano.

III.a.3.A.1. Precizna identifikacija lijeka i njegovih aktivnih supstanci:

- (a) međunarodni nezaštićeni naziv (INN);
- (b) IUPAC naziv;
- (c) CAS broj;
- (d) terapijska, farmakološka i hemijska klasifikacija;
- (e) sinonimi i skraćenice;
- (f) strukturna formula;
- (g) molekulska formula;
- (h) molekulska masa;
- (i) stepen nečistoće;
- (j) kvalitativni i kvantitativni sastav nečistoća;
- (k) opis fizičkih svojstava;
- (l) rastvorljivost u vodi i organskim rastvorima izražena u g/l, sa navođenjem temperature;
- (m) refrakcija svjetlosti, optička rotacija itd.;
- (n) formulacija lijeka.

III.a.3.A.2. Farmakologija

1. Farmakološke studije su od najveće važnosti za razjašnjavanje mehanizama pomoću kojih veterinarski lijek postiže terapijski efekat pa se zbog toga uključuju farmakološke studije sprovedene na ciljnim vrstama životinja, i kada je potrebno, na vrstama koje nijesu ciljne vrste. Ako je primjenjivo, mogu se navesti upućivanja na studije dostavljene u dijelu 4 dosijea.

2. Farmakološke studije mogu da pomognu i u razumijevanju toksikoloških pojava. Ako veterinarski lijek ima farmakološko dejstvo bez toksičnog odgovora, ili pri dozama koje su niže od doza kod kojih se javlja toksičnost, navedeno farmakološko dejstvo se uzima u obzir tokom procjene bezbjednosti veterinarskog lijeka.

3. Prije dokumentacije o bezbjednosti treba da budu dostavljeni podaci o farmakološkim istraživanjima koja su sprovedena na laboratorijskim životinjama, i svi bitni podaci do kojih se došlo tokom kliničkih ispitivanja na ciljnim životinjama.

III.a.3.A.2.1. Farmakodinamika

Potrebno je dostaviti informacije o mehanizmu dejstva aktivnih supstanci, sa podacima o primarnom i sekundarnom farmakodinamičkom dejstvu, kako bi se pomoglo razumijevanju neželjenih dejstava u studijama na životinama. Detaljno izvještavanje o farmakodinamičkim svojstvima vezanim za terapijsko dejstvo se navode u dijelu 4A dosijea.

III.a.3.A.2.2. Farmakokinetika

Prilažu se podaci o sudbini aktivne supstance i njenih metabolita kod laboratorijskih životinja, koji treba da obuhvate apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje (engl. absorption,

distribution, metabolism and excretion ADME). Podaci treba da se odnose na dobijene vrijednosti za dozu/efekat u farmakološkim i toksikološkim studijama, da bi se odredila odgovarajuća izloženost.

III.a.3.A.3. Toksikologija

1. Prilikom pripreme dokumentacije o toksikologiji treba slijediti smjernice EMA o opštem pristupu ispitivanja i smjernice za pojedinačna ispitivanja. Ove smjernice uključuju toksikološke podatke koji su potrebni za utvrđivanje bezbjednosti po korisnika i procjenu štetnih dejstava na ciljne životinje i životnu sredinu.

2. Studije toksičnosti se obavljaju sa aktivnim supstancama, a ne sa formulisanim lijekom, osim ako se posebno zahtijeva drugačije.

3. Studije na životinjama se sprovode na utvrđenim sojevima laboratorijskih životinja za koji su (po mogućnosti) dostupni istorijski podaci.

III.a.3.A.3.1. Toksičnost nakon primjene jednokratne doze

Studije toksičnosti nakon primjene jednokratne doze mogu se koristiti za predviđanje:

- (a) mogućih efekata akutnog predoziranja kod ciljne vrste životinja;
- (b) mogućih efekata slučajne primjene kod ljudi;
- (c) doza koje se mogu korisno upotrebiti u studijama ponovljenih doza.

Studije toksičnosti jednokratne doze treba da otkriju akutne toksične efekte supstance i potrebno vrijeme za njihovu pojavu i vrijeme nastupa remisije.

Studije koje treba da se sprovedu se odabiru radi obezbjeđivanja podataka o bezbjednosti za korisnika, na primjer, ako se očekuje da bi korisnika veterinarskog lijeka bio značajno izložen inhalacijom ili dermalnim kontaktom, treba proučiti te puteve izloženosti.

III.a.3.A.3.2. Toksičnost nakon primjene ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza imaju za cilj da otkriju fiziološke i/ili patološke promjene do kojih dolazi nakon ponovljene primjene aktivne supstance, ili kombinacije aktivnih supstanci koje su predmet ispitivanja, te da utvrde povezanost između tih promjena i doziranja.

Ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza u pravilu je dovoljno sprovesti na jednoj vrsti eksperimentalne životinje. Umjesto tog ispitivanja može se sprovesti ispitivanje koje se sprovodi na ciljnoj životinji. Učestalost i put primjene, te trajanje ispitivanja biraju se uzimajući u obzir predložene uslove za kliničku upotrebu i/ili izlaganje korisnika. Podnosilac zahtjeva navodi svoje razloge za širinu i trajanje ispitivanja i odabrane doze.

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

Dostavlja se sažetak svih znaka intolerancije koji su opaženi tokom studija na ciljnoj vrsti životinja, koje su bile sprovedene, obično sa konačnom formulacijom, u skladu sa zahtjevima dijela III.a.4.A.4. (tolerancija kod ciljnih vrsta životinja). Potrebno je navesti ispitivanja, doze kod kojih se pojavila intolerancija i vrste i rase životinja na koje se odnosi. Dostavljaju se i podaci o neočekivanim fiziološkim promjenama. Kompletni izvještaji o ovim ispitivanjima se uključuju dio 4. dosijea.

III.a.3.A.3.4. Reproduktivna i razvojna toksičnost

1. Studija dejstva na reprodukciju

Za lijekove za upotrebu kod priplodnih životinja se dostavljaju studije o reproduktivnoj bezbjednosti u skladu sa smjernicama VICH GL43. Za procjenu dejstva na korisnika se ne očekuju studije reproduktivne toksičnosti na laboratorijskim životinjama.

2. Studija razvojne toksičnosti (embrio-fetalne toksičnosti i teratogenosti)

Studije razvojne toksičnosti nijesu potrebne za procjenu dejstva kod ciljne vrste životinja za lijekove koji su namijenjeni samo za upotrebu kod životinja koje nijesu namijenjene za priplod. Za ostale lijekove treba sprovesti studije razvojne toksičnosti na najmanje jednoj vrsti, koja može da bude ciljna vrsta.

Za procjenu bezbjednosti korisnika sprovodi se standardno ispitivanje razvojne toksičnosti u skladu sa standardnim ispitivanjima na osnovu 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 (mutagenost)

Ispitivanja moguće genotoksičnosti se izvode da bi se otkrile promjene koje supstanca može da izazove u genetskom materijalu ćelija, osim ako je drugačije opravdano. Za svaku supstancu koja se prvi put koristi u veterinarskom lijeku se ispituju genotoksična svojstva.

Na aktivnim supstancama se sprovodi standardni niz ispitivanja genotoksičnosti u skladu sa standardnim ispitivanjima na osnovu utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH GL23 i ispitivanja OECD).

III.a.3.A.3.6. Kancerogenost

Odluka o tome je li obavezno ispitivanje kancerogenosti zavisi od rezultata ispitivanja genotoksičnosti, odnosa između strukture i aktivnosti i rezultata ispitivanja toksičnosti nakon primjene ponovljenih doza koji bi mogli da ukažu na mogućnost hiperplastičnih/neoplastičnih promjena.

Razmatraju se svi poznati mehanizmi toksičnosti koji su specifični za vrstu, i sve razlike u metabolizmu između ispitivanih vrsta, ciljnih vrsta životinja i ljudi.

Ispitivanje kancerogenosti se sprovodi u skladu sa standardnim ispitivanjima na osnovu utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH GL28 i ispitivanja OECD).

III.a.3.A.3.7. Izuzeci (odstupanja)

Ako je veterinarski lijek namijenjen za lokalnu primjenu, kod ciljne vrste životinja se istražuje sistemska apsorpcija. Ako se dokaže da je sistemska apsorpcija zanemariva, moguće je izostaviti ispitivanja toksičnosti nakon primjene ponovljenih doza, ispitivanja razvojne toksičnosti i ispitivanja kancerogenosti, osim ako se:

- (a) u predviđenim uslovima upotrebe očekuje da životinja veterinarski lijek unese oralno; ili
- (b) u predviđenim uslovima upotrebe očekuje da je korisnik veterinarskog lijeka izložen oralno.

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

III.a.3.A.4.1. Posebne studije

Za posebne grupe supstanci, ili ako uočeno dejstvo tokom studija sa ponovljenom dozom kod životinja uključuje promjene koje ukazuju na, na primjer, imunogenost, imunotoksičnost, neurotoksičnost, ili endokrinu disfunkciju, moraju se sprovesti dalja ispitivanja, kao što su studije senzibilizacije ili ispitivanja odložene neurotoksičnosti. U zavisnosti od prirode lijeka, može biti potrebno sprovođenje dodatnih ispitivanja kako bi se procijenio osnovni mehanizam toksičnog dejstva, ili potencijal iritacije.

Za lijekove kod kojih može da dođe do izloženosti kože i očiju treba dostaviti studije o iritaciji i senzibilizaciji. Navedena ispitivanja se sprovode sa konačnom formulacijom.

Prilikom osmišljavanja ovih studija i procjene rezultata se uzimaju u obzir najnovija naučna saznanja i utvrđene smjernice.

III.a.3.A.4.2. Opažanja kod ljudi

Potrebno je dostaviti podatke koji pokazuju da li se farmakološki aktivne supstance u veterinarskom lijeku koriste kao lijekovi za liječenje ljudi. Ako se upotrebljavaju, treba napraviti kompilaciju iz objavljenih studija o svim opaženim dejstvima (uključujući neželjena dejstva) kod ljudi, i njihovom uzroku, u mjeri u kojoj mogu da budu značajni za procjenu bezbjednosti veterinarskog lijeka; ako se sastojci veterinarskog lijeka sami ne koriste ili se više ne koriste kao lijekovi za liječenje ljudi iz razloga bezbjednosti, treba navesti obrazloženje ako je javno dostupno.

III.a.3.A.4.3. Razvoj rezistencije i vezani rizik kod ljudi

Zahtjevi za podatke koji su navedeni u ovoj tački su vezani sa antibakterijskim supstancama i možda nijesu u potpunosti primjenjivi na druge vrste antimikrobnih supstanci (odnosno antivirusne lijekove, antimikotike i antiprotozoike); za supstance koje nisu antibakterijske i kod kojih je postojanje antimikrobne rezistencije dobro poznato mogu se ispuniti, isti zahtjevi, ako je primjenjivo.

Potrebni su podaci o mogućoj pojavi rezistentnih bakterija, ili determinanti rezistencije koje su od značaja za zdravlje ljudi, a vezane su sa upotrebom veterinarskih lijekova. U tom smislu je posebno važan mehanizam razvoja i selekcije takve rezistencije. Po potrebi se predlažu mjere za ograničavanje razvoja rezistencije zbog predviđene upotrebe veterinarskog lijeka.

Podaci o rezistenciji relevantnoj za kliničku upotrebu lijeka kod ciljnih životinja obrađuju se u skladu sa dijelom III.a.4.A.2. Prema potrebi se upućuje na podatke iz dijela III.a.4.A.2.

1. Kod životinja koje se koriste za proizvodnju hrane procjena rizika odnosi se na:

(a) prepoznavanje rezistentnih bakterija ili determinanti rezistencije koje bi mogle da budu vezane sa bolestima ljudi (zoonotske i/ili komensalne bakterije) i koje nastaju selekcijom radi upotrebe antimikrobnog veterinarskog lijeka kod ciljnih životinja (prepoznavanje opasnosti, engl. hazard identification);

(b) vjerovatnoću širenja prepoznatih opasnosti sa ciljne vrste životinja, kao posljedica upotrebe razmatranog veterinarskog lijeka;

(c) vjerovatnoća naknadnog izlaganja ljudi prepoznatoj opasnosti putem hrane ili neposrednim kontaktom i rezultirajuće posljedice (neželjeno dejstvo na zdravlje) po zdravlje ljudi. Smjernice su dostupne u VICH GL27 i smjernicama EU.

2. Kod kućnih ljubimaca razmatranje rizika po zdravlje ljudi ili javno zdravlje obuhvata:

(a) prepoznavanje rezistentnih bakterija ili determinanti rezistencije koje bi mogle da budu vezane sa bolestima ljudi i koje nastaju selekcijom radi upotrebe antimikrobnog veterinarskog lijeka kod ciljnih životinja;

(b) procjenu izloženosti zoonotskim i komensalnim bakterijama kod ciljne vrste životinja na osnovu uslova upotrebe razmatranog veterinarskog lijeka;

(c) razmatranje naknadnog izlaganja ljudi antimikrobnoj rezistenciji i posljedice po zdravlja ljudi.

3. Razmatra se rezistencija u životnoj sredini.

III.a.3.A.5. Bezbjednost po korisnika

Ovaj odjeljak o bezbjednosti po korisnika uključuje procjenu efekata koji su ustanovljeni u djelovima od III.a.3.A do III.a.3.A.4., i navedene efekte povezuje sa vrstom i trajanjem izlaganja ljudi lijeku, da bi se formulisala odgovarajuća upozorenja za korisnike i ostale mjere upravljanja rizikom.

Bezbjednost po korisnika se obrađuje u skladu sa smjernicama CVMP.

III.a.3.A.6. Procjena rizika za životnu sredinu

III.a.3.A.6.1. Procjena rizika po životnu sredinu od veterinarskih lijekova koji ne sadrže niti se sastoje od genetski modifikovanih organizama

1. Procjena rizika po životnu sredinu se sprovodi da bi se procjenio mogući štetni uticaj koje može da ima upotreba veterinarskog lijeka na životnu sredinu, i utvrdio rizika od tog dejstva. U procjeni se navode i sve mjere opreza koje mogu da budu potrebne za smanjenje takvog rizika.

2. Procjena se sastoji od dvije faze. Prva faza procjene je obavezna. Podaci procjene se dostavljaju u skladu sa smjernicama koje objavljuje EMA. Navodi se moguća izloženost životne sredine lijeku i nivo rizika vezanog za takvo izlaganj, posebno uzimajući u obzir:

(a) ciljne vrste životinja i predloženi način upotrebe;

(b) način primjene lijeka, posebno mogući opseg neposrednog prodiranja lijeka u ekosisteme;

(c) moguću ekskreciju lijeka, njegovih aktivnih supstanci ili odgovarajućih metabolita preko liječenih životinja u životnu sredinu; postojanost u tim izlučevinama;

(d) odlaganje neupotrijebljenog veterinarskog lijeka ili drugih otpadnog proizvoda.

3. U drugoj fazi se sprovode dalja posebna istraživanja o sudbini lijeka i njegovom uticaju na pojedine ekosisteme u skladu sa smjernicama koje objavljuje EMA. U obzir se uzima opseg izloženosti životne sredine lijeku i raspoloživi podaci o fizičkim/hemijskim, farmakološkim i/ili toksikološkim osobinama predmetnih supstanci, uključujući metabolite u slučaju prepoznatog rizika, koji su dobijeni iz drugih ispitivanja sprovedenih u skladu sa ovim pravilnikom.

4. Za lijekove namijenjene životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, postojane, bioakumulativne i otrovne (PBT), ili vrlo postojane i vrlo bioakumulativne supstance (vPvB) se klasifikuju u skladu sa kriterijumima iz Priloga XIII. REACH Regulative i procjenjuju u skladu sa smjernicama za PBT, i vPvB u veterinarskim lijekovima koje objavljuje EMA.

III.a.3.A.6.2. Procjena rizika po životnu sredinu od veterinarskih lijekova koji sadrže ili se sastoje od genetski modifikovanih organizama

1. Uz zahtjev za izdavanje dozvole za veterinarski lijek koji sadrži ili se sastoji od genetski modifikovanih organizama se prilaže dokumentacija koju treba dostaviti u skladu sa članom 2. i dijelom C. Direktive 2001/18/EC kojom se uređuje puštanje genetski modifikovanih organizama u životnu sredinu.

2. Moguće neželjeno dejstvo po zdravlje ljudi i životnu sredinu do kojeg može doći tokom prenosa gena sa GMO na druge organizme, ili koje može da proizađe iz genetskih modifikacija, se precizno procjenjuje od slučaja do slučaja. Cilj ovakve procjene rizika po životnu sredinu je da se prepozna i procijeni moguće neposredno i posredno, trenutno ili odloženo neželjeno dejstvo genetski modifikovanih organizama po zdravlje ljudi i životnu sredinu (uključujući biljke i životinje) i

sprovodi se u skladu sa načelima iz Priloga II. Direktive 2001/18/EZ kojom se uređuje puštanje genetski modificiranih organizama u životnu sredinu.

III.a.3.B. Ispitivanja rezidua

1. U ovoj tački se primjenjuju definicije iz Regulative (EZ) br. 470/2009 o procedurama u Evropskoj uniji za utvrđivanje graničnih vrijednosti rezidua farmakološki aktivnih supstanci u hrani životinjskog porijekla i aktima donesenim na osnovu ove regulative.

2. Eliminacija rezidua iz jestivih tkiva ili iz jaja, mlijeka i meda (voska, ako je prikladno) dobijenih iz liječenih životinja se proučava da bi se odredilo pod kojim uslovima i u kojem obimu rezidue mogu da ostanu u hrani dobijenoj od tih životinja. Pored toga, studije treba da omoguće određivanje perioda karence.

3. Za veterinarske lijekove namijenjene za upotrebu kod životinja za proizvodnju hrane, u dokumentaciji o reziduima treba da pokaže:

(a) u kojoj mjeri i koliko dugo rezidue veterinarskog lijeka ili njegovi metaboliti ostaju u jestivim tkivima liječene životinje, ili u mlijeku, jajima i/ili medu (vosku, ako je prikladno) dobijenim od takve životinje;

(b) da je moguće utvrditi realni period karence koji se može pratiti u uslovima farmskog uzgoja životinja, kako bi se spriječio rizik po zdravlje potrošača od hrane dobijene od liječenih životinja;

(c) da su analitičke metode korišćene u studijama eliminacije rezidua dovoljno validirane da se može garantovati da su dostavljeni podaci o reziduama odgovarajuća osnova za utvrđivanje perioda karence.

III.a.3.B.1. Identifikacija lijeka

Treba dostaviti identifikaciju veterinarskog lijeka odnosno veterinarskih lijekova korišćenih u ispitivanju, uključujući:

(a) sastav;

(b) rezultate fizičkih i hemijskih ispitivanja (potentnost i čistoća) za odgovarajuću seriju ili serije;

(c) identifikaciju serije.

III.a.3.B.2. Eliminacija rezidua (metabolizam i kinetika rezidua)

1. Svrha ovih ispitivanja, kojima se mjeri brzina kojom se rezidue eliminišu u ciljnoj životinji nakon zadnje primjene veterinarskog lijeka je da se omogući određivanje perioda karence koji je potreban da obezbijedi da u hrani dobijenoj od liječenih životinja nema rezidua koje mogu da predstavljaju opasnost za potrošače.

2. Izvještava se o trenutnom statusu MRL za komponente veterinarskog lijeka u odgovarajućoj ciljnoj vrsti.

3. Nivoi prisutnih rezidua se utvrđuju sa dovoljnom učestalošću nakon što su ispitivane životinje primile zadnju dozu veterinarskog lijeka. Studije na sisarima i pticama se sprovode u skladu sa smjernicama VICH GL48 i drugim odgovarajućim smjernicama. Studije o reziduama u medu se sprovode u skladu sa smjernicama VICH GL56, a studije o eliminaciji kod vodenih vrsta u skladu sa smjernicama VICH-a GL57.

4. Na osnovu evaluacije se obrađuje utemeljenje za predloženi period karence.

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

Studija (studije) o eliminaciji rezidua, analitičke metode i njihova validacija moraju da budu u skladu sa smjernicama VICH GL49.

Primjerenost predložene analitičke metode se procjenjuje u odnosu na najnovija naučna i tehnička saznanja u vrijeme podnošenja zahtjeva.

III.a.4. Dio 4: **Dokumentacija o efikasnosti (pretkliničke studije i klinička ispitivanja)**

III.a.4.A. **Pretkliničke studije**

Cilj pretkliničkih studija je da se istraže bezbjednost i efikasnost lijeka za ciljnu životinju, pa su potrebna da bi se ustanovila farmakološka aktivnost, farmakokinetička svojstva, doza i dozni interval, rezistencija (ako je primjenjivo) i tolerancija na lijek kod ciljne životinje.

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

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

1. Potrebno je opisati farmakodinamičko dejstvo aktivnih supstanci u veterinarskom lijeku.
2. Na odgovarajući način se opisuje način djelovanja i farmakološko dejstvo na kojem se zasniva preporučena primjena u praksi, uključujući sekundarno dejstvo (ako postoji). Generalno, treba proučiti dejstvo na glavne tjelesne funkcije. Rezultati se izražavaju kvantitativno (npr. upotrebom dozno-efektne linije i/ili linije vrijeme - efekata) i, po mogućnosti, u poređenju sa supstancama čija je aktivnost dobro poznata. Ako se tvrdi da je aktivnost supstance veća u odnosu na supstancu čija je aktivnost dobro poznata, mora se prikazati razlika i pokazati da je statistički značajna.
3. Istražuju se svi efekti drugih karakteristika lijeka (kao što je put primjene ili formulacija) na farmakološku aktivnost aktivne supstance.
4. Eksperimentalne tehnike, osim ako su standardni postupci, moraju da budu opisane dovoljno detaljno da ih je moguće ponoviti i utvrditi njihova validnost. Eksperimentalni rezultati se navode jasno i predstavljaju se rezultati svih statističkih poređenja.
5. Istražuju se sve kvantitativne modifikacije odgovora, koja je posljedica ponovljene primjene supstance, osim ako ne postoje opravdani razlozi da se one ne istražuju.

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

1. U kontekstu procjene bezbjednosti i efikasnosti veterinarskog lijeka za ciljnu vrstu životinja je neophodno navesti osnovne farmakokinetičke podatke o aktivnoj supstanci, posebno ako se odnosi na novu supstancu ili formulaciju.
2. Ciljevi farmakokinetičkih studija na ciljnim vrstama životinja mogu se podijeliti u četiri glavna područja:
 - (a) da se opišu osnovne farmakokinetičke karakteristike (odnosno apsorpcija, raspodjela, odnosno distribucija, metabolizam i izlučivanje) aktivne supstance u formulaciji;
 - (b) da se istraži odnos između režima doziranja, koncentracije u plazmi i tkivu tokom vremena i farmakoloških, terapijskih i toksičnih efekata;
 - (c) kada je primjenjivo, da se uporede farmakokinetičke parametre kod različitih ciljnih vrsta i istražiti moguće razlike vezane za vrstu, koje utiču na bezbjednost za ciljne životinje i efikasnost veterinarskog lijeka;

(d) kada je primjenjivo, da se uporedi bioraspoloživost kao podrška u povezivanju (engl. bridging) informacija o bezbjednosti i efikasnosti među različitim lijekovima, farmaceutskim oblicima, jačinama ili putevima primjene ili da se upordi uticaj promjene u proizvodnji ili sastavu.

3. Kod ciljnih vrsta životinja, farmakokinetičke studije su po pravilu potrebna kao dopuna farmakodinamičkih studija radi lakšeg uspostavljanja bezbjednih i efikasnih režima doziranja (put i mjesto primjene, doza, dozni interval, broj davanja itd.). Dodatne farmakokinetičke studije mogu da budu potrebne radi uspostavljanja režima doziranja zavisno od određenih razlika populacije.

4. Ako su farmakokinetičke studije dostavljene u okviru dijela 3 dosijea, može se navesti upućivanje na ove studije.

5. Za fiksne kombinacije treba vidjeti odjeljak IV.

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

1. Za odgovarajuće veterinarske lijekove (na primjer supstance sa antimikrobnom i antiparazitskom aktivnošću) treba navesti podatak o trenutnoj rezistenciji (ako je primjenjivo) i mogućoj pojavi rezistencije koja je klinički značajna za navedenu indikaciju kod ciljne vrste životinja. Po mogućnosti se predstavljaju podaci o mehanizmima rezistencije, molekularnoj genetskoj osnovi rezistencije i brzini prenosa determinanti rezistencije. Kada je relevantno, predstavljaju se podaci o korezistenciji i unakrsnoj rezistenciji. Podnosilac zahtjeva predlaže mjere za ograničavanje razvoja rezistencije kod organizama od kliničkog značaja za predviđenu upotrebu veterinarskog lijeka.

2. Rezistencija od značaja za rizik po ljude se obrađuje u skladu sa dijelom 3 dosijea. Kada je potrebno, referiše se na podatke iz dijela 3 dosijea.

III.a.4.A.3. Određivanje i potvrda doze

Potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke za opravdanje predložene doze, dozni interval, trajanje liječenja i interval ponovnog liječenja.

Za studije sprovedene u terenskim uslovima se odgovarajuće informacije dostavljaju na način naveden u kliničkim studijama.

III.a.4.A.4. Tolerancija kod ciljnih vrsta životinja

1. Kod ciljnih vrsta životinja se mora istražiti lokalna i sistemska tolerancija veterinarskog lijeka. Svrha studije o bezbjednosti za ciljne životinje je da se karakterišu znaci intolerancije i uspostavi odgovarajuća granica bezbjednosti pri upotrebi preporučenm putem primjene. Ovo se može postići povećanjem doze i/ili trajanja liječenja.

2. Izvještaji o studijama moraju da sadrže podatke o svim očekivanim farmakološkim dejstvima i svim neželjenim reakcijama. Studije bezbjednosti za ciljne vrste životinja se sprovode se u skladu sa međunarodnim smjernicama VICH i odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA. Druge pretkliničke i kliničke studije, sa odgovarajućim informacijama iz objavljene literature, mogu da pruže informacije o bezbjednosti kod ciljnih vrsta.

III.a.4.B. Klinička ispitivanja

III.a.4.B.1. Opšta načela

1. Klinička ispitivanja treba da budu osmišljena, da se sprovode i da se o njima izvještava u skladu sa međunarodnim smjernicama VICH i odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA. Podaci koji su proistekli iz kliničkih ispitivanja koja su sprovedena van Crne Gore i Evropske unije

se mogu uzeti u obzir pri procjeni zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek samo ako su podaci dovoljno reprezentativni za situaciju u Crnoj Gori, odnosno Evropskoj uniji.

2. Ekperimentalni podaci kao što su eksploratorna /pilot-ispitivanja ili rezultati neeksperimentalnih pristupa moraju se potvrditi podacima dobijenim pod uslovima na terenu, osim ako je drugačije opravdano.

3. Svrha kliničkih ispitivanja je da se u terenskim uslovima ispita bezbjednost i efikasnost veterinarskog lijeka za ciljne životinje u uobičajenim uslovima uzgoja i/ili kao dio dobre veterinarske prakse. Njima se dokazuje efekat veterinarskog lijeka nakon primjene kod namjeravane ciljne vrste uz predloženi režim doziranja i predložene puteve primjene. Ispitivanje treba da bude osmišljeno na način da se dokažu indikacije i uzmu u obzir kontraindikacije zavisno od vrste, starosti, rase i pola, uputstva za upotrebu veterinarskog lijeka, i sve neželjene reakcije koje može da ima.

4. Sva veterinarska klinička ispitivanja moraju da se sprovedu u skladu sa detaljnim protokolom ispitivanja. Za formulacije namijenjene za upotrebu u veterinarskim kliničkim ispitivanjima se na označavanju navode jasno i neizbrisivo riječi „samo za upotrebu u veterinarskom kliničkom ispitivanju”.

5. Osim ako je drugačije opravdano, klinička ispitivanja moraju da se sprovedu na kontrolnim životinjama (kontrolisana klinička ispitivanja). Dobijeni rezultati o efikasnosti za novi lijek se upoređuju sa rezultatima za ciljnu vrstu životinja koja je dobijala veterinarski lijek za koji je izdata dozvola za lijek u Crnoj Gori ili Evropskoj uniji, za koji je bio dokazan prihvatljivi nivo efikasnosti i koji je bio odobren za predložene indikacije i za upotrebu kod iste ciljne vrste životinje, ili koja je dobila placebo ili nije bila liječena. Potrebno je dostaviti sve pozitivne ili negativne rezultate.

6. U osmišljavanju protokola, analizi i procjeni kliničkih ispitivanja se upotrebljavaju utvrđena statistička načela u skladu sa odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA, osim ako je drugačije opravdano.

III.a.4.B.2. Dokumentacija

Dokumentacija o efikasnosti uključuje svu pretkliničku i kliničku dokumentaciju, bila da je povoljna ili nepovoljna za veterinarski lijek, kako bi se omogućila potpuna objektivna procjena odnosa koristi i rizika lijeka.

III.a.4.B2.1. Rezultati pretkliničkih studija

Kada je moguće, treba navesti podatke o rezultatima:

- a) ispitivanja koja pokazuju farmakološku aktivnost;
- b) kojima se pokazuju farmakodinamički mehanizmi na kojima se temelji terapijsko dejstvo;
- c) ispitivanja koja pokazuju glavni farmakokinetički profil;
- d) ispitivanja koja pokazuju bezbjednost za ciljnu životinju;
- e) ispitivanja kojima se određuje i potvrđuje doza (uključujući dozni interval, trajanje liječenja i mogući interval ponovnog liječenja);
- f) ispitivanja i istraživanja rezistencije, ako je primjenjivo.

U slučaju da se tokom ispitivanja pojave neočekivani rezultati, potrebno ih je detaljno opisati.

Pored toga, u svim izvještajima o pretkliničkim studijama se navode sljedeći podaci:

- (a) sažetak;
- (b) protokol ispitivanja;
- (c) detaljan opis ciljeva, osmišljavanja i sprovođenje koje uključuje korišćene metode, aparate i materijale, podatke o vrsti, starosti, težini, polu, broju, rasi ili soju životinja, identifikaciju životinja, dozu, putev primjene i raspored davanja lijeka;
- (d) statistička analiza rezultata;

(e) objektivnu raspravu o dobijenim rezultatima sa zaključcima o efikasnosti i bezbjednosti veterinarskog lijeka za ciljnu životinju.

Izostavljanje bilo kojeg od navedenih podataka se mora opravdati.

III.a.4.B2.2. Rezultati kliničkih ispitivanja

Svaki ispitivač dostavlja sve podatke na pojedinačnim evidencionim kartonima, u slučaju individualnog liječenja, ili zbirnim evidencionim kartonima ako se radi o grupnom liječenju.

Nosilac dozvole za lijek mora da preduzme sve potrebne mjere da obezbijedi da se originalni dokumenti, na kojima se baziraju dostavljeni podaci, čuvaju najmanje pet godina nakon isteka dozvole za veterinarski lijek.

Kod svakog kliničkog ispitivanja, klinička opažanja se sumiraju u sažetak ispitivanja i rezultata, u kojem se posebno navodi:

(a) broj kontrolnih i ispitivanih životinja koje su liječene pojedinačno ili grupno, koje su razdijeljene prema vrsti, rasi ili soju, starosti i polu;

(b) broj životinja koje su bile prijevremeno isključene iz ispitivanja, i razlozi za njihovo isključivanje;

(c) za kontrolne životinje, treba navesti da li:

i. nijesu bile liječene;

ii. su primile placebo; ili

iii. su primale neki drugi veterinarski lijek koji je odobren u Evropskoj uniji, za koji je bio pokazan prihvatljivi nivo efikasnosti i koji je odobren za predloženu indikaciju za upotrebu na istoj ciljnoj vrsti životinja; ili

iv. su primale istu aktivnu supstancu koja se ispituje u drugačijoj formulaciji ili drugim putem primjene;

(d) učestalost uočenih neželjenih reakcija;

(e) opažanja o uticaju na proizvodne sposobnosti životinja, kada je primjenjivo;

(f) podaci o ispitivanim životinjama koje bi mogle da budu pod povećanim rizikom zbog starosti, načina uzgoja ili ishrane ili namjene, ili o životinjama čije fiziološko, ili patološko stanje zahtijeva posebnu pažnju;

(g) statističku procjenu rezultata.

Glavni ispitivač mora da izvuče opšte zaključke o efikasnosti veterinarskog lijeka i bezbjednosti za ciljne životinje pod predloženim uslovima upotrebe, a naročito sve podatke koji se odnose na indikacije i kontraindikacije, doziranje i prosječno trajanje liječenja i, po potrebi, uočenim interakcijama sa drugim veterinarskim lijekovima ili dodacima hrani za životinje, i sve posebne mjere opreza koje treba preduzeti tokom liječenja i kliničke znake predoziranja, ako su uočeni.

ODJELJAK III.b

ZAHTJEVI ZA IMUNOLOŠKE VETERINARSKJE LJEKOVE

Na imunološke veterinarske lijekove definisane članom 24 Zakona se primjenjuju zahtjevi iz ovog odjeljka, osim ako je drugačije određeno u odjeljku IV.

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

Vidjeti odjeljak I.

III.b.2. Dio 2: Dokumentacija o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)

III.b.2.A. Opis lijeka

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

1. Navodi se kvalitativni i kvantitativni sastav svih sastojaka imunološkog veterinarskog lijeka uključuje navođenje ili opis:

- (a) aktivne supstance;
- (b) sastojaka adjuvansa;
- (c) sastojaka pomoćnih supstanci, bez obzira na njihovu prirodu ili upotrijebljenu količinu, uključujući konzervanse, stabilizatore, boje, pojačivače ukusa i aromatične supstance, markere itd.;
- (d) pratećih rastvora za rekonstituciju;

2. Podaci iz tačke 1 se dopunjuju bitnim podacima o unutrašnjem pakovanju i po potrebi spoljašnjem pakovanju i, kada je potrebno, o načinu zatvaranja sa podacima o opremi pomoću koje će se imunološki veterinarski lijek upotrebljavati ili davati i koji se isporučuje zajedno sa lijekom. Ako se oprema ne isporučuje zajedno sa imunološkim veterinarskim lijekom, obezbjeđuju se odgovarajući podaci o opremi, ukoliko je to potrebno za procjenu lijeka.

3. Uobičajena terminologija koja se koristi prilikom opisivanja sastojaka imunološkog veterinarskog lijeka, bez obzira na primjenu ostalih odredbi čl. 221 stav 1 i 236 zakona i člana 6 ovog pravilnika, podrazumijeva:

(a) kod supstanci koje su navedene u Evropskoj farmakopeji ili, ako nisu navedene, farmakopeji zemalje Evropske unije, glavni naslov u zaglavlju monografije koji će biti obavezan za sve takve supstance, sa pozivom na navedenu farmakopeju;

(b) kod ostalih supstanci, INN koje je preporučila WHO, koji može biti povezan sa drugim nezaštićenim nazivom ili ako ovaj naziv ne postoji, tačnu naučnu oznaku; supstance koje nemaju međunarodni nezaštićeni naziv ni tačnu naučnu oznaku se opisuju navođenjem kako su i od čega pripremljene, a po potrebi se prilažu i drugi odgovarajući podaci;

(c) kod boja, oznaku 'E' u skladu sa Direktivom 2009/35/EC Evropskog Parlamenta i Savjeta o bojama koje mogu da budu dodate u lijekove.

4. Za podatke o kvantitativnom sastavu aktivnih supstanci imunološkog veterinarskog lijeka, treba, kada je moguće, navesti broj organizama, sastav specifičnih proteina, masu, broj internacionalnih jedinica (IJ) (engl. International Units IU) ili jedinica biološke aktivnosti po jedinici doze ili zapremine, a kod adjuvansa i sastojaka pomoćnih supstanci, masu ili zapreminu svakog od njih, uzimajući u obzir podatke iz dijela II.b.2.B.

5. Upotrebljava se međunarodna jedinica biološke aktivnosti, ako je definisana.

6. Jedinice biološke aktivnosti za koje ne postoje objavljeni podaci se izražavaju na način da daju nedvosmislene podatke o aktivnosti sastojaka, na primjer navođenjem količine koja je određena titracijom ili ispitivanjem potence gotovog lijeka.

7. Sastav se navodi u obliku minimalnih količina i, kada je potrebno, sa maksimalnim količinama.

III.b.2.A.2. Razvoj lijeka

Potrebno je dostaviti obrazloženje koje pored ostalog uključuje:

(a) izbor sastava i izbor sastojaka, posebno u vezi sa njihovim predviđenim funkcijama i koncentracijama;

(b) uključivanje konzervansa u sastav mora da se opravda;

(c) unutrašnje pakovanje i prikladnost kontejnera i sistema zatvaranja koji se upotrebljava za čuvanje i upotrebu gotovog lijeka. Dostavlja se studija interakcije između gotovog lijeka i primarnog pakovanja kad god postoji mogući rizik od takve interakcije, posebno za injekcione pripravke;

- (d) moguće dalje pakovanje, spoljašnje pakovanje, kada je potrebno;
 - (e) predložene veličine pakovanja u odnosu na predloženi put primjene, doziranje i ciljne vrste;
 - (f) mogući višak u formulaciji, kako bi se obezbijedila minimalna potencia na kraju roka upotrebe, sa obrazloženjem;
 - (g) odabir proizvodnog procesa aktivne supstance i gotovog lijeka;
 - (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 dozvole lijeka;
 - (i) ako se sa gotovim lijekom preporučuje upotreba pratećeg ispitivanja (npr. dijagnostički test), navode se odgovarajuće informacije o testu.
2. Uz obrazloženje se prilažu naučni podaci o razvoju proizvoda.

III.b.2.B. Opis proizvodnog postupka

1. Opis proizvodnog postupka koji se prilaže uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek u skladu sa čl. 221 stav 1 i 236 zakona i članom 6 ovog pravilnika, mora da bude pripremljen na način da daje odgovarajući opis karakteristike primijenjenih postupaka, uključujući identifikaciju ključnih faza proizvodnog procesa.

2. Opis proizvodnog postupka uključuje najmanje:

- (a) različite faze proizvodnje (uključujući proizvodnju antigena i postupke purifikacije) sa dijagramom toka procesa, tako da se može procijeniti ponovljivost proizvodnog postupka i rizici od štetnih efekata na gotove lijekove, kao što je mikrobiološka kontaminacija;
- (b) u slučaju kontinuirane proizvodnje, sve pojedinosti o preduzetim mjerama opreza za obezbjeđivanje homogenosti i konzistencije svake serije gotovog lijeka. Dostavlja se podatak kako se definiše serija i o predloženoj veličini komercijalne serije;
- (c) spisak svih supstanci i odgovarajućih faza u kojima se koriste, uključujući supstance koje se tokom proizvodnje ne mogu povratiti;
- (d) podaci o mješanju sa kvantitativnim podacima o svim upotrebljenim supstancama, uključujući primjer za reprezentativnu proizvodnu seriju;
- (e) spisak in-procesnih kontrola i faza proizvodnje u kojoj se sprovode;
- (g) za sterilne proizvode, ako se koriste nefarmakopejski uslovi sterilizacije, podaci o upotrebljenom procesu sterilizacije i/ili aseptičnim postupcima.

3. Potrebno je opisati, dokumentovati i dostaviti rezultate validacije svih metoda kontrole koje se upotrebljavaju u proizvodnom procesu, osim ako je drugačije opravdano. Dokazuje se validacija ključnih faza proizvodnog procesa i validacija cjelokupnog proizvodnog procesa, pri čemu se navode rezultati tri uzastopne serije koje su proizvedene po opisanoj metodi.

III.b.2.C. Proizvodnja i kontrola polaznih materijala

1. U smislu ovog dijela „polazni materijali” su sve komponente koje su upotrebljene u proizvodnji imunološkog veterinarskog lijeka.

2. Komercijalno dostupni sistemi adjuvansa koji su spremni za upotrebu, sa oznakom robne marke, i podloge koje se upotrebljavaju za proizvodnju aktivne supstance koji se sastoje od više komponenti se smatraju jednim polaznim materijalom. Ipak, potrebno je dostaviti kvalitativni i kvantitativni sastav kada Institut smatra da je ta informacija važna za kvalitet gotovog lijeka i rizike koje bi mogao da predstavlja.

3. Ako se za pripremu navedenih podloga upotrebljavaju materijali životinjskog porijekla, treba navesti upotrijebljenu vrstu životinja i tkivo i dokazati usklađenost sa odgovarajućim monografijama, uključujući opšte monografije i opšta poglavlja Evropske farmakopeje.

4. Podnosilac zahtjeva dostavlja dokumentaciju kojom dokazuje da polazni materijali, uključujući vakcinalni soj, ćelijski soj, serija seruma i ostali materijal životinjskog porijekla kod kojih može da dođe do prenosa TSE, i proizvodnja veterinarskog lijeka ispunjavaju zahtjeve iz Smjernice o smanjenju rizika od prenosa uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova za primjenu u humanoj i veterinarskoj medicini, i odgovarajuće monografije Evropske farmakopeje. Kao dokaz o usklađenosti se može koristiti CEP koji je izdao EDQM uz upućivanje na odgovarajuću monografiju Evropske farmakopeje.

5. Dokumentacija mora da obuhvati specifikacije, podatke o ispitivanjima koja se sprovede radi kontrole kvaliteta svih serija polaznih materijala i rezultate serije za sve upotrebljene komponente, i dostavlja se u skladu sa zahtjevima iz ovog dijela.

6. Prilažu se sertifikati analize za polazne materijale, kako bi se dokazala usklađenost sa definisanom specifikacijom.

7. Boje u svim slučajevima moraju da ispunjavaju zahtjeve Direktive 2009/35/EZ o bojama koje mogu da budu dodate u lijekove.

8. Upotreba antibiotika tokom proizvodnje i uključivanje konzervansa u sastav gotovog lijeka mora da bude opravdano i u skladu sa Evropskom farmakopejom.

9. Za nove pomoćne supstance, tj. pomoćne supstance koje se u veterinarskom lijeku u Evropskoj Uniji upotrebljavaju prvi put, ili imaju novi put primjene, treba obezbijediti podatke o proizvodnji, karakterizaciji i kontroli, sa upućivanjima na podatke o kliničkoj i nekliničkoj bezbjednosti. Za boje se izjave o usklađenosti iz dijela II.2.C2 tačaka 3 i 4 smatraju dovoljnim.

III.b.2.C.1. Polazni materijali opisani u farmakopeji

1. Monografije Evropske farmakopeje se primjenjuju na sve polazne materijale koji su u njima navedeni, osim ako je dostavljeno odgovarajuće obrazloženje.

2. Za ostale supstance, Institut može da zahtijeva da se za lijek koji se proizvodi u Crnoj Gori poštuje njena nacionalna farmakopeja.

3. Opis analitičke metode može da se zamijeni upućivanjem na datu farmakopeju.

4. Rutinska ispitivanja koja se sprovede na svakoj seriji polaznih materijala treba da budu kao što su navedena u zahtjevu za izdavanje dozvole za lijek. Ako se koriste ispitivanja koja nijesu navedena u farmakopeji, treba dostaviti dokaz da polazni materijali ispunjavaju zahtjeve kvaliteta iz navedene farmakopeje.

5. Kada specifikacija ili druge odredbe iz monografije Evropske farmakopeje, ili farmakopeje neke od zemalja Evropske unije mogu da budu nedovoljne da se obezbijedi kvalitet supstance, Institut može da traži od podnosioca zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek prikladnije specifikacije. Navodna nedovoljnost se prijavljuje organu koja je odgovoran za datu farmakopeju.

III.b.2.C.2. Polazni materijali koji nijesu opisani u farmakopeji

III.b.2.C.2.1. Polazni materijali biološkog porijekla

1. Opis se dostavlja u obliku monografije.

2. Kada god je moguće, proizvodnja vakcina treba da se zasniva na sistemu sjemenskih serija i uspostavljenim ćelijskim linijama. Za proizvodnju imunoloških veterinarskih lijekova koji se sastoje od seruma treba navesti porijeklo, opšte zdravstveno stanje i imunološki status proizvodnih životinja i treba da se upotrebljavaju definisani »pulovi« polaznih materijala.

3. Potrebno je opisati i dokumentovati porijeklo, geografsku regiju, i istoriju polaznih materijala.

4. Za genetski izmijenjene polazne materijale ova informacija mora da sadrži i podatke kao što su opis polaznih ćelija, ili sojeva, konstrukciju ekspresionog vektora (naziv, porijeklo, funkcija

replikona, pojačivač promotera i drugi regulacioni elementi), kontrolu sekvence efikasno umetnute DNK ili RNK, oligonukleotidna sekvenca plazmidnog vektora u ćelijama, upotrijebljeni plazmid za kotransfekciju, dodati ili izbrisani geni, biološka svojstva konačnog konstrukta i izraženi geni, broj kopija i genetska stabilnost.

5. Za veterinarske lijekove koji sadrže, ili koji se sastoje od genetski modificiranih organizama (GMO), uz dio zahtjeva o kvalitetu treba priložiti dokumente koji su obavezni u skladu sa Direktivom 2001/18/EC kojom se uređuje puštanje genetski modificiranih organizama u životnu sredinu.

6. Kod vakcinalnog soja, uključujući ćelijske sojeve i sirovi serum za proizvodnju antiseruma, ispituje se identitet i dokazuje odsustvo stranih agensa u skladu sa Evropskom farmakopejom.

7. Potrebno je dostaviti podatke o svim supstancama biološkog porijekla koje su upotrebljene u svim fazama proizvodnog postupka, koje uključuju:

(a) podatke o porijeklu materijala;

(b) podatke o svakom primijenjenom postupku prerade, purifikacije i inaktivacije, sa podacima o validaciji navedenih postupaka i kontrolama u toku proizvodnje;

(c) podatke o svim ispitivanjima kontaminacije, sprovedena na svakoj seriji supstance.

8. Ako se utvrdi ili posumnja na prisustvo stranih agensa, taj materijal se odbacuje ili prerađuje validiranim tretmanom da bi se smanjio rizik od prisustva. Ako se utvrdi, ili posumnja prisustvo nakon tretmana, odgovarajući materijal se koristi samo ako se daljom preradom lijeka obezbjeđuje njihova eliminacija i/ili inaktivacija; eliminacija i/ili inaktivacija takvih stranih agensa se dokazuje.

9. Kod upotrebe ćelijskih sojeva treba pokazati da su svojstva ćelije ostala nepromijenjena sve do najvišeg nivoa pasaže koji je upotrebljen u proizvodnji.

10. Za žive atenuirane vakcine se dostavlja potvrda o stabilnosti svojstava atenuacije vakcinalnog soja. Ovo se obično postiže odsustvom povratka virulencije kod ciljne vrste životinja, osim ako je sa atenuacijom povezano neko specifično svojstvo (npr. genetski marker, termalna stabilnost).

11. Kada je to potrebno, dostavljaju se uzorci biološkog polaznog materijala, ili reagensa korišćenih u postupcima ispitivanja kako bi Institut mogao da organizuje sprovođenje kontrolnih ispitivanja.

III.b.2.C.2.2. Polazni materijali koji nijesu biološkog porijekla

1. Dostavlja se opis u obliku monografije, koji uključuje:

(a) naziv polaznog materijala koji ispunjava zahtjeve iz dijela III.b.2.A.1. tačke 3 se dopunjuje mogućim trgovačkim, ili naučnim sinonimima;

(b) opis polaznog materijala napisan u formi koja se u Evropskoj farmakopeji upotrebljava za opis supstance;

(c) funkcija polaznog materijala;

(d) metode identifikacije;

(e) posebne mjere opreza koje mogu biti potrebne tokom čuvanja polaznog materijala i po potrebi, rok upotrebe.

III.b.2.D. Kontrolna ispitivanja u toku proizvodnog procesa (procesna kontrola)

1. Dosije uključuje podatke o kontrolnim ispitivanjima, koja se sprovode u međufazama proizvodnje radi provjere konzistentnosti proizvodnog procesa i gotovog lijeka. Za svako kontrolno ispitivanje se određuje specifikacija i opisuju analitičke metode. Treba dostaviti validaciju kontrolnih ispitivanja za parametre koji se smatraju najvažnijim za proizvodni proces, osim ako je drugačije opravdano.

2. Kod inaktivisanih, ili detoksifikovanih vakcina se ispituje inaktivacija, ili detoksikacija tokom svakog proizvodnog ciklusa, što ranije nakon postupka inaktivacije, ili detoksikacije i nakon neutralizacije, ako do nje dolazi, ali prije sljedeće faze proizvodnje.

3. U skladu sa odredbama Direktive 2010/63/EU o zaštiti životinja koje se koriste u naučne svrhe i Evropskom konvencijom o zaštiti kičmenjaka koji se koriste u eksperimentalne i druge naučne svrhe, ispitivanja se izvode na način da se upotrebi najmanji broj životinja i da prouzrokuje najmanje bola, patnje, stresa ili trajnih oštećenja. Ako je moguće, upotrebljava se alternativno ispitivanje *in vitro* kada se njime mogu zamijeniti ili smanji upotreba životinja ili umanjiti patnja.

III.b.2.E. Kontrolna ispitivanja gotovog lijeka

1. Za sva ispitivanja se radi procjene kvaliteta navodi detaljan opis tehnika koje se upotrebljavaju pri analizi gotovog lijeka.

2. Ako postoje odgovarajuće monografije, a primjenjuju se procedure i granične vrijednosti drugačije od navedenih u monografijama Evropske farmakopeje ili ukoliko ona nije dostupna, u farmakopeji neke od zemalja Evropske unije, dostavlja se dokaz da bi gotov lijek, akobi se ispitivao u skladu sa navedenom monografijom, ispunjavao zahtjeve kvaliteta te farmakopeje za navedeni farmaceutski oblik. Zahtjev za izdavanje dozvole za lijek treba da sadrži spisak sprovedenih ispitivanja na reprezentativnim uzorcima svake serije gotovog lijeka. Navodi se učestalost ispitivanja koja se sprovode na balku gotovog lijeka umjesto na jednoj ili više serija koje su iz njega pripremljene. Navode se i obrazlažu granične vrijednosti za puštanje u promet. Dostavlja se validacija kontrolnih ispitivanja koja se sprovode na gotovom lijeku.

3. Navode se podaci o određivanju i zamjeni referentnih materijala. Ako se upotrebljavalo više referentnih standarda, navodi se istorija kvalifikacija sa opisom kako je održavan odnos među različitim standardima.

4. Ako je dostupan, upotrebljava se hemijski i biološki referentni materijal Evropske farmakopeje. Ako se upotrebljavaju ostali referentni preparati i standardi, moraju se detaljno identifikovati i opisati.

5. U skladu sa Direktivom 2010/63/EU o zaštiti životinja koje se koriste u naučne svrhe i Evropskom konvencijom o zaštiti kičmenjaka koji se koriste u eksperimentalne i druge naučne svrhe, ispitivanja se izvode na način da se upotrebi najmanji broj životinja i da prouzrokuje najmanje bola, patnje, stresa ili trajnih oštećenja. Ako je moguće, upotrebljava se alternativno ispitivanje *in vitro* kada se njime može zamijeniti ili smanjiti upotreba životinja ili umanjiti patnja.

6. Opšte karakteristike gotovog lijeka

Ispitivanja opštih karakteristika se, kada je primjenjivo, moraju odnositi na izgled i na fizička ili hemijska ispitivanja, kao što su provodljivost, pH, viskoznost itd. Za svaku navedenu karakteristiku podnosilac zahtjeva mora da navede specifikacije i odgovarajuće granične vrijednosti.

7. Identifikacija aktivnih supstanci

Ako je potrebno, sprovodi se poseban test identifikacije. Po potrebi, ispitivanje identifikacije može da se kombinuje sa ispitivanjem titra, ili potentnosti serije.

8. Titar, ili potentnost serije

Za svaku seriju se utvrđuje količina aktivne supstance da bi se pokazalo da svaka serija ima odgovarajuću potentnost ili titar koji obezbjeđuje njena bezbjednost i efikasnost.

9. Identifikacija i određivanje sadržaja adjuvansa

U gotovom lijeku se potvrđuje količina i vrsta adjuvansa i njegovih komponenti, osim ako je drugačije opravdano.

10. Identifikacija i određivanje sadržaja komponenti pomoćnih supstanci

Ako je potrebno, za pomoćne supstance se sprovodi barem ispitivanje identifikacije.

Kod konzervansa je obavezno ispitivanje gornje i donje granične vrijednosti. Za sve druge komponente pomoćnih supstanci koje bi mogle da izazovu neželjene reakcije je obavezno ispitivanje gornje granične vrijednosti.

11. Ispitivanje sterilnosti i čistoće

Potrebno je dokazati odsustvo napoželjnih agensa (bakterije, mikoplazme, gljivice i bakterijski endotoksini, po potrebi) za lijekove za parenteralnu primjenu u skladu sa Evropskom farmakopejom. Za lijekove koji nisu u tečnom obliku, i ne daju se parenteralno se umjesto ispitivanja sterilnosti može prihvatiti usklađenost sa najvećom granicom biološkog opterećenja, ako je na odgovarajući način opravdana.

Da bi se dokazalo odsustvo kontaminacije drugim supstancama, sprovode se odgovarajuća ispitivanja u skladu sa prirodom biološkog veterinarskog lijeka, načinom i uslovima proizvodnje. Primjenjuje se pristup zasnovan na riziku, da bi se dokazalo odsustvo stranih agensa, kako je opisano u Evropskoj farmakopeji.

12. Rezidualna vlaga

Svaka serija liofilizovanog lijeka se ispituje na rezidualnu vlagu.

13. Zapremina punjenja

Potrebno je sprovesti odgovarajuća ispitivanja za dokazivanje odgovarajuće zapremine punjenja.

III.b.2.F. Konzistentnost proizvedenih serija

Da bi se obezbijedio konzistentan kvalitet proizvedenih serija lijeka i dokazala usklađenost sa specifikacijom, treba dostaviti cjelokupan protokol tri uzastopne serije koje su reprezentativne za rutinsku proizvodnju sa rezultatima svih ispitivanja koja su sprovedena u toku proizvodnje, i na gotovom lijeku. Podaci o konzistentnosti, dobijeni od kombinovanih lijekova se mogu koristiti za izvedene lijekove koji sadrže jednu, ili više istih komponenti.

III.b.2.G. Ispitivanja stabilnosti

1. Ispitivanja stabilnosti obuhvataju stabilnost aktivne supstance i gotovog lijeka, uključujući rastvarače, ako je potrebno.

2. Opisuju se ispitivanja na osnovu kojih je predložen rok upotrebe, preporučeni uslovi čuvanja i specifikacije na kraju roka upotrebe koje su predložene za aktivnu supstancu i gotov lijek. Navedena ispitivanja se uvijek izvode u realnom (stvarnom) vremenu (engl. real-time studies).

Ako se međuproizvodi, dobijeni u različitim fazama proizvodnog procesa čuvaju, predviđeni uslovi i trajanje čuvanja se obrazlažu na odgovarajući način na osnovu dostupnih podataka o stabilnosti.

3. Ispitivanja stabilnosti gotovog lijeka se sprovode na barem tri reprezentativne serije proizvedene u skladu sa opisanim procesom proizvodnje i na lijekovima koji se čuvaju u konačnom kontejneru, odnosno pakovanju; navedena ispitivanja uključuju ispitivanja biološke i fizičko-hemijske stabilnosti gotovog lijeka sprovedena u pravilnim vremenskim intervalima do tri mjeseca nakon navedenog kraja roka upotrebe.

4. Zaključci treba da sadrže rezultate analiza koji opravdavaju predloženi rok upotrebe u svim predloženim uslovima čuvanja. Rezultati dobijeni ispitivanjem stabilnosti uzimaju se u obzir pri definisanju odgovarajuće formulacije i specifikacija za puštanje u promet kako bi se obezbijedila usklađenost proizvoda sa navedenim rokom važenja.

5. Kada se lijekovi daju sa hranom za životinje, prema potrebi se dostavljaju i podaci o roku upotrebe lijeka u različitim fazama miješanja, kada se miješa u skladu sa preporučenim uputstvom.

6. Ako gotov lijek treba rekonstituisati prije primjene, ili se daje u vodi za piće, treba priložiti podatke o predloženom roku upotrebe rekonstituisanog lijeka u skladu sa preporukama. Dostavljaju se i podaci koji opravdavaju predloženi rok upotrebe za rekonstituirani lijek.

7. Podaci o stabilnosti, dobijeni od kombinovanih lijekova se mogu koristiti, uz odgovarajuće obrazloženje, za izvedene lijekove koji sadrže jednu, ili više istih komponenti.

8. Kod višedoznog pakovanja se po potrebi dostavljaju podaci o stabilnosti da bi se opravdao rok upotrebe lijeka nakon prvog otvaranja, i definišu se specifikacije tokom upotrebe.

9. Treba dokazati efikasnost sistema konzerviranja.

10. Mogu da budu dovoljni podaci o efikasnosti konzervansa u drugim sličnim imunološkim veterinarskim lijekovima istog proizvođača.

11. Ako se aktivne supstance čuvaju, predviđeni uslovi i trajanje čuvanja se određuju na osnovu podataka o stabilnosti. Navedeni podaci se mogu dobiti ispitivanjem samih aktivnih supstanci, ili odgovarajućim ispitivanjem gotovog lijeka.

III.b.2.H. Ostali podaci

U dokumentaciju se mogu uključiti podaci koji se odnose na kvalitet imunološkog veterinarskog lijeka koji nijesu obuhvaćeni u ovom odjeljku.

III.b.3. Dio 3.: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i rezidua)

III.b.3.A. Opšti zahtjevi

1. Dokumentacija o bezbjednosti mora da bude odgovarajuća za procjenu:

(a) bezbjednosti imunološkog veterinarskog lijeka kada se daje ciljnoj vrsti životinja i svih nepoželjnih dejstava koja se mogu javiti u predloženim uslovima upotrebe; navedena nepoželjna dejstva se procjenjuju u odnosu na moguću korist od lijeka;

(b) moguća štetna dejstva na ljude od rezidua veterinarskog lijeka ili supstance u hrani, dobijenoj od liječenih životinja;

(c) moguće rizike koji mogu da budu posljedica izloženosti ljudi veterinarskom lijeku, na primjer tokom davanja lijeka životinji;

(d) mogućih rizika po životnu sredinu od upotrebe veterinarskog lijeka.

2. Pretkliničke studije o bezbjednosti se sprovode u skladu sa zahtjevima dobre laboratorijske prakse (GLP).

Studije koje nisu sprovedene u skladu sa dobrom laboratorijskom praksom se mogu prihvatiti za studije na neciljnim vrstama životinja kao i studije sa kojima se procjenjuju imunološka, biološka, ili genetska svojstva vakcinalnih sojeva u adekvatno kontrolisanim uslovima. Ostala odstupanja se moraju obrazložiti.

3. Sva ispitivanja bezbjednosti se sprovode u skladu sa potpuno razmotrenim detaljnim protokolom koji se priprema u pisanom obliku prije početka ispitivanja. Dobrobit eksperimentalnih životinja mora da bude pod veterinarskim nadzorom i u potpunosti se uzima u obzir tokom izrade protokola ispitivanja i tokom sprovođenja ispitivanja.

4. Potrebne su prethodno utvrđene, sistematične, pisane procedure za organizaciju, izvođenje, prikupljanje podataka, dokumentovanje i provjeru ispitivanja bezbjednosti.

5. Klinička ispitivanja (terenska ispitivanja) se sprovode u skladu sa uspostavljenim načelima dobre kliničke prakse (engl. good clinical practice, GCP). Odstupanja se moraju obrazložiti.

6. Studije o bezbjednosti moraju da budu u skladu sa odgovarajućim zahtjevima Evropske farmakopeje. Odstupanja se moraju obrazložiti.

7. Studije o bezbjednosti se sprovode na ciljnim vrstama životinja. Doza koja se koristi je količina lijeka koja se preporučuje za upotrebu, a serija koja se koristi za ispitivanje bezbjednosti je neka od serija koje se proizvode u skladu sa procesom proizvodnje opisanim u dijelu 2 zahtjeva.

8. Za laboratorijska ispitivanja opisana u odjeljcima B.1, B.2 i B.3, doza veterinarskog lijeka mora da sadrži maksimalni titar, sadržaj antigena ili potentnost. Koncentracija antigena se po potrebi može prilagoditi da bi se postigla tražena doza.

9. Bezbjednost imunološkog veterinarskog lijeka se dokazuje za svaku kategoriju ciljnih vrsta životinja za koje je preporučena njegova upotreba, za svaki preporučeni put i način primjene, i upotrebom predloženog rasporeda primjene. Može se upotrijebiti scenario najgoreg slučaja za put i način primjene, ako je to naučno opravdano.

10. Za imunološke veterinarske lijekove koji se sastoje od živih organizama se primjenjuju posebni zahtjevi iz odjeljka B.6.

11. Podaci i dokumenti koji se prilažu uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek se dostavljaju u skladu sa zahtjevima za pretkliničke studije i klinička ispitivanja opisanim u tački 4 dijela III.b.4.B. i tački 3 dijela III.b.4.C.

III.b.3.B. Pretkliničke studije

1. Bezbjednost primjene jedne doze

Imunološki veterinarski lijek se daje u preporučenoj dozi i svakim preporučenim putem i načinom primjene, svakoj vrsti životinja i odgovarajućoj kategoriji (npr. minimalna starost, gravidne životinje) za koji je predviđena njegova upotreba.

Životinje se dnevno posmatraju i pregledaju na znake sistemskih i lokalnih reakcija, sve dok se reakcije više ne mogu očekivati, ali u svim slučajevima barem 14 dana nakon primjene. Gdje je potrebno, navedene studije uključuju detaljne postmortalne makroskopske i mikroskopske preglede post-mortem na mjestu ubrizgavanja. Evidentiraju se i drugi objektivni kriterijumi, kao što je rektalna temperatura i mjerenja proizvodnosti.

Ova studija može da bude dio studije sa ponovljenim dozama iz tačke 3, ili može da se izostavi ako rezultati studije primjene prekomjerne doze iz tačke 2 nijesu pokazali bitne znake sistemske, ili lokalne reakcije. Ako se izostavi, sistemske, ili lokalne reakcije iz studije primjene prekomjerne doze se uzimaju kao osnova za opis bezbjednosti lijeka u sažetku karakteristika lijeka.

2. Bezbjednost primjene jedne prekomjerne doze

Ispitivanje primjene prekomjerne doze sprovodi se samo kod živih imunoloških veterinarskih lijekova.

Prekomjerno doziranje imunološkog veterinarskog lijeka, koje obično obuhvata deset doza, primjenjuje se svakim preporučenim putem i načinom primjene, na životinjama koje spadaju u najosjetljiviju kategoriju ciljne vrste životinja, osim ako je opravdan izbor najosjetljivijeg od nekoliko

sličnih puteva primjene. Kod imunološkog veterinarskog lijeka koji se daje injekcijom, doza i put/evi i način/i primjene se odabiru na način da se uzme u obzir maksimalna zapremina koji se može dati na jednom mjestu ubrizgavanja.

Životinje se dnevno posmatraju i pregledaju na znake sistemskih i lokalnih reakcija barem 14 dana nakon primjene. Evidentiraju se i drugi kriterijumi, kao što je rektalna temperatura i mjerenja proizvodnosti.

Gdje je potrebno, navedene studije uključuju detaljna postmortalna makroskopska i mikroskopska ispitivanja post-mortem na mjestu ubrizgavanja, ako nisu sprovedena u okviru tačke 1 ovog odjeljka.

3. Bezbjednost ponovljene primjene jedne doze

Kada se imunološki veterinarski lijek daje višekratno kao dio osnovnog programa vakcinacije, potrebna je studija ponovljene primjene jedne doze, da bi se otkrila moguća neželjena dejstva koje izaziva ovakva primjena.

Ova ispitivanja treba da se obavljaju na najosjetljivijim kategorijama ciljnih vrsta životinja (kao što su određene rase, starosne grupe), koristeći svaki preporučeni put i način primjene.

Broj primjena ne smije da bude manji od maksimalnog preporučenog broja; za vakcine se uzima u obzir broj primjena za primarnu vakcinaciju i prvu revakcinaciju.

Interval između primjena može da bude kraći od intervala navedenog u sažetku karakteristika lijeka. Izabrani interval treba obrazložiti u odnosu na predložene uslove upotrebe.

Životinje se dnevno posmatraju i pregledaju na znake sistemskih i lokalnih reakcija barem 14 dana nakon posljednje primjene. Evidentiraju se i drugi objektivni kriterijumi, kao što je rektalna temperatura i mjerenja proizvodnosti.

4. Ispitivanje reproduktivne sposobnosti

Ispitivanje reproduktivne sposobnosti se uzima u obzir kada je imunološki veterinarski lijek namijenjen za upotrebu, ili kada se može upotrijebiti kod gravidnih životinja, ili ptica nosilja i kada podaci ukazuju da polazni materijal iz kojeg je dobijen lijek može da bude potencijalni faktor rizika.

Reproduktivna sposobnost mužjaka i negravidnih i gravidnih ženki se ispituje sa preporučenom dozom i najosjetljivijim putem i načinom primjene.

Za imunološke veterinarske lijekove koji se preporučuju za upotrebu kod gravidnih životinja se sprovodi ispitivanje reproduktivne sposobnosti radi razmatranja bezbjednosti primjene tokom cijelog perioda gestacije, ili u toku određenog perioda gestacije, pri čemu se uzima u obzir predviđena upotreba lijeka.

Period posmatranja se produžuje do porođaja, da bi se ispitalo moguće štetno dejstvo na potomstvo, uključujući teratogeni i abortivni efekat.

Navedene studije mogu da budu dio ispitivanja bezbjednosti opisanih u tačkama 1, 2, 3, ili terenskih ispitivanja iz odjeljka III.b.3.C.

5. Pregled imunoloških funkcija

Ako bi imunološki veterinarski lijek mogao da neželjeno utiče na imuni odgovor vakcinisane životinje, ili njenog potomstva, sprovode se odgovarajuća ispitivanja imunološke funkcije.

6. Posebni zahtjevi za žive vakcine

6.1. Širenje vakcinalnog soja

Širenje vakcinalnog soja sa vakcinisanih na nevakcinisane ciljne životinje se istražuje upotrebom preporučenog puta primjene koji bi najvjerojatnije mogao da dovede do širenja. Pored toga, može biti potrebno da se istraži prenošenje na neciljne vrste životinja koje bi mogle da budu vrlo podložne živom vakcinalnom soju. Dostavlja se procjena broja pasaža sa životinje na životinju do kojeg bi moglo doći u uobičajenim uslovima upotrebe i mogućim posljedicama.

6.2. Diseminacija u vakcinisanoj životinji

Izmet, mokraća, mlijeko, jaja, izlučevine iz usta i nosa i druge izlučevine se ispituju na prisustvo organizama, ako je to prikladno. Osim toga, mogu da budu potrebne studije o diseminaciji vakcinog soja u tijelu, pri čemu se posebna pažnja posvećuje predilekcionom mjestu za replikaciju organizma. U slučaju živih vakcina za zoonoze u smislu Direktive 2003/99/EC¹ Evropskog parlamenta i Savjeta koja se primjenjuje na životinje koje se koriste za proizvodnju hrane, navedene studije posebno uzimaju u obzir postojanost organizma na mjestu ubrizgavanja.

6.3. Povećanje virulencije

Povećanje ili reverzija virulencije se istražuje sa matičnom kulturom. Ako matična kultura nije dostupna u dovoljnoj količini, istražuje se materijal sa najnižom pasažom koji se upotrebljava u proizvodnji. Upotreba druge pasaže se opravdava. Inicijalna vakcinacija se sprovodi putem i načinom primjene kod kojeg postoji najveća vjerovatnoća da će dovesti do povećanja virulencije indikativnog za reverziju virulencije. Serijska pasaža se vrši kod ciljnih životinja kroz pet grupa životinja, osim ako se opravda upotreba više pasaža, ili je organizam ranije napustio ispitivanu životinju. Ako se organizam ne replikuje adekvatno, na ciljnoj vrsti se sprovodi što je moguće više pasaža.

6.4. Biološka svojstva vakcinalnog soja

Za što preciznije određivanje intrinzičnih bioloških svojstava vakcinalnog soja (npr. neurotropizam) mogu da se sprovedu i druga ispitivanja.

Kod vakcina koje sadrže žive genetski modifikovane organizme, i kod kojih je produkt stranog gena ugrađen u soj kao strukturni protein, treba razmotriti rizik od promjene tropizma ili virulencije soja i, po potrebi, sprovesti posebna ispitivanja.

6.5. Rekombinacija ili genomska preraspodjela sojeva

Razmatra se vjerovatnoća rekombinacije ili genomske preraspodjele sa terenskim ili drugim sojevima i razmatraju se posljedice tih procesa.

7. Bezbjednost po korisnika

Ovaj odjeljak uključuje raspravu o efektima koji su ustanovljeni u djelovima III.b.3.A. do III.b.3.B., i navedene efekte povezuju sa vrstom i opsegom izloženosti ljudi lijeku, radi formulisanja odgovarajućih upozorenja za korisnike i ostalih mjera upravljanja rizikom.

Bezbjednost po korisnika razmatra se u skladu sa odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA.

¹ Directive 2003/99/EC of the European Parliament and of the Council of 17 November 2003 on the monitoring of zoonoses and zoonotic agents, amending Council Decision 90/424/EEC and repealing Council Directive 92/117/EEC

8. Interakcije

Ako u sažetku karakteristika lijeka postoji navod o kompatibilnosti sa drugim veterinarskim lijekom, treba da se ispita bezbjednost kombinacije. Opisuju se sve poznate interakcije sa veterinarskim lijekovima.

III.b.3.C. Klinička ispitivanja

Osim u opravdanim slučajevima, rezultati prekliničkih ispitivanja treba da budu dopunjeni podacima iz kliničkih ispitivanja, upotrebom serija koje su reprezentativne za proces proizvodnje opisan u zahtjevu za izdavanje dozvole za lijek. U istim kliničkim ispitivanjima se mogu istražiti i bezbjednost i efikasnost.

III.b.3.D. Procjena rizika po životnu sredinu

1. Procjena rizika po životnu sredinu se sprovodi da bi se procjenio mogući štetni uticaj koji može da ima upotreba veterinarskog lijeka na životnu sredinu, i utvrdio rizik od tog dejstva. U procjeni se navode i sve mjere opreza koje mogu da budu potrebne za smanjenje takvog rizika.

2. Procjena se sastoji od dvije faze. Prva faza procjene je obavezna. Podaci procjene se dostavljaju u skladu sa smjernicama koje objavljuje EMA. Navodi se moguća izloženost životne sredine lijeku i nivo rizika vezanog za takvo izlaganje, posebno uzimajući u obzir:

- (a) ciljne vrste životinja i predloženi način upotrebe;
- (b) put i način primjene lijeka, posebno mogući opseg neposrednog prodiranja u ekosisteme;
- (c) moguću ekskreciju ili sekreciju lijeka i njegovih aktivnih supstanci preko liječenih životinja u životnu sredinu; postojanost u tim ekskretima i sekretima;
- (d) odlaganje neupotrijebljenih ili otpadnih proizvoda.

3. Kod živih vakcinalnih sojeva koji mogu da budu zoonotici procjenjuje se rizik po ljude.

4. Ako zaključci iz prve faze ukazuju da lijek može da ima značajan rizik po životnu sredinu, podnosilac zahtjeva nastavlja sa drugom fazom i procjenjuje moguće rizike koje bi veterinarski lijek mogao da predstavlja po životnu sredinu. Po potrebi se sprovode dodatna ispitivanja o uticaju lijeka (na zemljište, vodu, vazduh, vodene sisteme i organizme koji nijesu ciljni).

5. Za DNK vakcine je posebno bezbjednosno pitanje mogući rizik od migracije DNK u gonadno tkivo i potencijalni prenos DNK u ćelije zametne linije vakcinisanih ženki i mužjaka, a time i potencijalni prenos na potomstvo. Podnosilac zahtjeva procjenjuje i objašnjava moguće rizike koje bi takvi imunološki veterinarski lijekovi mogli da predstavljaju po zdravlje ljudi i životnu sredinu (uključujući biljke i životinje). Ako se identifikuju mogući rizici, sprovode se istraživanja o uticaju vakcine u zavisnosti od njene upotrebe kod kućnih ljubimaca ili životinja koje se koriste za proizvodnju hrane kako bi se o tome dobile informacije.

III.b.3.E. Procjena potrebna za veterinarske lijekove koji sadrže ili se sastoje od genetski modifikovanih organizama

1. Uz zahtjev za izdavanje dozvole za veterinarski lijek koji sadrži ili se sastoji od genetski modifikovanih organizama se prilaže dokumentacija koju treba dostaviti u skladu sa članom 2. i dijelom C. Direktive 2001/18/EC kojom se uređuje puštanje genetski modifikovanih organizama u životnu sredinu, i posebnih smjernica u vezi sa GMO-om.

2. Moguće neželjeno dejstvo po zdravlje ljudi i životnu sredinu do kojeg može doći tokom prenosa gena sa GMO na druge organizme, ili koje može da proizađe iz genetskih modifikacija, se precizno procjenjuje od slučaja do slučaja. Cilj ovakve procjene rizika po životnu sredinu je da se prepozna i procijeni moguće neposredno i posredno, trenutno ili odloženo neželjeno dejstvo genetski

modifikovanih organizama po zdravlje ljudi i životnu sredinu (uključujući biljke i životinje) i sprovodi se u skladu sa načelima iz Priloga II. Direktive 2001/18/EC kojom se uređuje puštanje genetski modifikovanih organizama u životnu sredinu.

III.b.3.F. Ispitivanja rezidua koja treba uključiti u pretkliničke studije

1. Za imunološke veterinarske lijekove studija o reziduama obično nije potrebna.
2. Ako se u proizvodnji imunoloških veterinarskih lijekova namijenjenih za životinje koje se koriste za proizvodnju hrane upotrebljavaju antibiotici, adjuvansi, konzervansi, ili bilo koje druge pomoćne supstance i/ili su uključeni u konačnu formulaciju, razmatra se mogućnost izloženosti potrošača reziduama u hrani dobijenoj od liječenih životinja i usklađenost sa odredbama kojima je regulisan MRL. Obrađuju se implikacije po bezbjednosti potrošača koje proizlaze iz mogućeg prisustva navedenih supstanci u gotovom lijeku.
3. Kod živih vakcina za dobro poznate zoonotske bolesti pored studija diseminacije može biti potrebno utvrđivanje rezidualnih organizama iz vakcine na mjestu ubrizgavanja. Po potrebi se istražuju efekti takvih rezidua.
4. Priprema se predlog perioda karence, a njegova adekvatnosti se obrazlaže u odnosu na sprovedene studije o reziduama.

III.b.4.A. Opšti zahtjevi

1. Moraju se poštovati sljedeći opšti zahtjevi:
 - (a) studije efikasnosti moraju da budu u skladu sa opštim zahtjevima Evropske farmakopeje. Odstupanja se moraju obrazložiti;
 - (b) ispitivač mora da definiše primarni parametar na osnovu kojeg se određuje efikasnost pri osmišljavanju studije i ne smije ga promijeniti do završetka studije;
 - (c) planirana statistička analiza se detaljno opisuje u protokolima ispitivanja;
 - (d) izbor antigena ili vakcinalnih sojeva se opravdava na osnovu epizootioloških podataka;
 - (e) ispitivanja efikasnosti sprovedena u laboratoriji moraju da budu kontrolisana ispitivanja koja uključuju neliječene kontrolne životinje, osim ako to nije opravdano zbog dobrobiti životinja, a efikasnost se može dokazati na neki drugi način.
2. Uopšteno, pretkliničke studije se moraju podržati ispitivanjima sprovedenim u terenskim uslovima.

Ako pretkliničke studije u potpunosti podržavaju tvrdnje iz sažetka karakteristika lijeka, ispitivanja sprovedena u terenskim uslovima nijesu potrebna.

Rezultati pretkliničkih studija treba da budu dopunjeni podacima iz kliničkih ispitivanja, upotrebom serija koje su reprezentativne za postupak proizvodnje opisan u zahtjevu za izdavanje dozvole za lijek, osim ako je drugačije opravdano. Bezbjednost i efikasnost mogu da budu istraženi u istim kliničkim ispitivanjima.
3. Sva ispitivanja se opisuju dovoljno detaljno da bi nadležni organ mogao da ih pravilno procijeni.

Treba dokazati validnost svih tehnika koje su upotrebljene u ispitivanju.
4. Izvještava se o svim dobijenim rezultatima, bilo da su povoljni ili nepovoljni:
 - (a) efikasnost imunološkog veterinarskog lijeka se dokazuje za svaku kategoriju ciljnih životinjskih vrsta za koje je preporučena njegova upotreba, za svaki preporučeni put i način primjene, i upotrebom predloženog rasporeda primjene lijeka. Nastanak i trajanje imuniteta se utvrđuju i potkrepljuju podacima iz ispitivanja, osim ako je drugačije opravdano;
 - (b) uticaj pasivno stečenih maternalnih antitijela na efikasnost vakcina datih životinjama starosti u kojoj je maternalni imunitet još prisutan se po potrebi na odgovarajući način procjenjuje;

(c) dokazuje se efikasnost svake komponente multivalentnih i kombinovanih imunoloških veterinarskih lijekova. Ako se lijek preporučuje za primjenu u kombinaciji sa drugim veterinarskim lijekom, ili istovremeno sa njim, efikasnost kombinacije treba dokazati odgovarajućim studijama. Opisuje se sve poznate interakcije sa drugim veterinarskim lijekovima;

(d) kada lijek čini dio programa vakcinacije koji preporučuje podnosilac zahtjeva, dokazuje se efekat početne imunizacije ili dopunske (buster) doze, ili doprinos imunološkog veterinarskog lijeka efikasnosti programa kao cjeline.

(e) doza koja se koristi je količina lijeka koja se preporučuje za upotrebu, a serija koja se koristi za ispitivanje efikasnosti je neka od serija koje se dobijaju u skladu sa procesom proizvodnje opisanim u dijelu 2 zahtjeva;

(f) za dijagnostičke imunološke veterinarske lijekove koji se daju životinjama, podnosilac zahtjeva treba da naznači kako se tumače reakcije na lijek;

(g) za vakcine koje su namijenjene razlikovanju između vakcinisanih i zaraženih životinja (marker vakcine), treba obezbijediti dovoljno podataka o dijagnostičkim ispitivanjima, ako se tvrdnja o efikasnosti oslanja na *in vitro* dijagnostičke testove, da bi se omogućila odgovarajuća procjena tvrdnji o svojstvu markera.

III.b.4.B. Pretkliničke studije

1. Efikasnost se uopšteno dokazuje u dobro kontrolisanim laboratorijskim uslovima izazivanjem infekcije nakon davanja imunološkog veterinarskog lijeka ciljnoj životinji u skladu sa preporučenim uslovima upotrebe. Koliko god je to moguće, uslovi pod kojima se sprovodi inficiranje treba da odražavaju prirodne uslove za infekciju. Potrebno je dostaviti podatke o soju za izazivanje infekcije i njegovom značaju.

2. Kod živih vakcina se lijek koji se upotrebljava za ispitivanje efikasnosti uzima iz serije, ili serija sa minimalnim titrom, ili potencom. Kod drugih lijekova se upotrebljava lijek iz serije sa minimalnim aktivnim sadržajem ili potencom koji se očekuje na kraju roka upotrebe, osim ako je drugačije opravdano.

3. Po mogućnosti treba specifikovati i dokumentovati imunološki mehanizam (ćelijski/humoralni, lokalne/sistemske klase imunoglobulina) koji se aktivira nakon primjene imunološkog veterinarskog lijeka ciljnim životinjama preporučenim putem primjene.

4. Za sve pretkliničke studije treba dostaviti:

(a) sažetak;

(c) naziv tijela koje je sproveo studiju;

(d) detaljni protokol eksperimenta sa opisom upotrijebljenih metoda, uređaja i materijala, podacima, kao što je vrsta ili rasa životinja, kategorija životinja, odakle su nabavljene, njihovu identifikaciju i broj, uslovi u kojima su bile smještene i hranjene (između ostalog, da li su bile slobodne od određenih patogenih organizama i/ili bez specifičnih antitijela, vrstu i količinu dodataka u hrani za životinje), dozu, put primjene, program i datume primjene lijeka, opis i obrazloženje za korišćenu statističku metodu;

(e) za kontrolne životinje se navodi da li su primile placebo, ili nijesu bile liječene;

(f) za liječene životinje, kada je primjereno, da li su primile testni lijek, ili drugi lijek odobren u Crnoj gori, odnosno Evropskoj uniji;

(g) sva opšta i pojedinačna opažanja i dobijene rezultate (sa srednjim vrijednostima i standardnim odstupanjima), bilo da su povoljni ili nepovoljni. Podaci se opisuju dovoljno detaljno da bi se omogućila kritička procjena rezultata nezavisno od tumačenja autora. Pojedinačni podaci se prikazuju tabelarno. Radi pojašnjenja i ilustracije, rezultate mogu da prate kopije zapisa, fotografije, itd.;

(h) vrstu, učestalost i trajanje opaženih neželjenih reakcija;

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

- (j) statističku analizu rezultata, ako to zahtijeva program ispitivanja, i razlike u podacima;
- (k) pojavu i tok svih bolesti do kojih je došlo tokom ispitivanja;
- (l) sve podatke o veterinarskim lijekovima (osim lijeka koji se ispituje) čija je primjena bila neophodna tokom studije;
- (m) sva ostala opažanja i odstupanja od protokola i mogući uticaj na rezultate;
- (n) objektivnu raspravu o dobijenim rezultatima na osnovu koje je moguće donijeti zaključak o bezbjednosti i efikasnosti lijeka.

III.b.4.C. Klinička ispitivanja

1. Rezultati pretkliničkih studija se dopunjuju podacima iz terenskih ispitivanja, upotrebom reprezentativnih serija za proces proizvodnje opisan u zahtjevu za izdavanje dozvole za lijek, osim u opravdanim slučajevima. Bezbjednost i efikasnost se mogu istražiti u istom terenskom ispitivanju.

2. Ako pretkliničkim studijama nije moguće dokazati efikasnost, mogu se prihvatiti samo rezultati terenskih ispitivanja.

3. Podaci o terenskim ispitivanjima treba da budu dovoljno detaljni da omoguće donošenje objektivne procjene. Podaci uključuju:

- (a) sažetak;
- (b) izjavu o usaglašenosti sa dobrom kliničkom praksom;
- (c) naziv, adresu, funkciju i kvalifikacije glavnog ispitivača;
- (d) mjesto i datum primjene, identifikacionu oznaku koja se može povezati sa nazivom i adresom vlasnika životinje;
- (e) podatke o protokolu ispitivanja sa opisom upotrebljenih metoda, uređaja i materijala, podacima o putu i načinu primjene, vremenskom rasporedu davanja lijeka, dozi, kategoriji životinja, trajanju posmatranja, serološkom odgovoru i ostalim ispitivanjima koja su sprovedena kod životinja nakon primjene;
- (f) za kontrolne životinje se navodi da li su primile placebo, konkurentni lijek, ili nijesu bile liječene;
- (g) identifikaciju liječenih i kontrolnih životinja (grupnu ili pojedinačnu, u zavisnosti od slučaja) kao što je vrsta, rasa ili soj, starost, težina, pol, fiziološko stanje;
- (h) kratak opis načina uzgoja i ishrane, navodeći vrstu i količinu dodataka koje je sadržala hrana za životinje;
- (i) sve podatke o opažanjima, proizvodnosti životinja i rezultatima (sa srednjim vrijednostima i standardnim devijacijama); ako su ispitivanja i mjerenja sprovedena na pojedinačnim životinjama navode se pojedinačni podaci;
- (j) statističke analize rezultata, ako to zahtijeva program ispitivanja, i razlike među podacima;
- (k) sva opažanja i rezultate ispitivanja, bilo da su povoljni ili nepovoljni, sa punim izvještajem o opažanjima i rezultatima objektivnih ispitivanja aktivnosti, koji su potrebni za ocjenu lijeka; navode se upotrebljene tehnike i objašnjava značaj mogućih razlika u rezultatima;
- (l) dejstvo na proizvodnost životinja;
- (m) broj životinja koje su prije vremena isključene iz studija i razlozi isključenja;
- (n) vrstu, učestalost i trajanje opaženih neželjenih reakcija;
- (o) pojavu i tok svih bolesti do kojih je došlo tokom ispitivanja;
- (p) sve podatke o veterinarskim lijekovima (osim lijeka koji se ispituje) koji su bili primjenjeni prije ili istovremeno kada i ispitivani lijek ili tokom perioda opservacije, i podatke o uočenim interakcijama;
- (q) sva ostala opažanja i odstupanja za protokola i mogući uticaj na rezultate;
- (r) objektivnu raspravu o dobijenim rezultatima na osnovu koje je moguće donijeti zaključak o bezbjednosti i efikasnosti lijeka.

ODJELJAK IV

USLOVI ZA POSEBNE VRSTE ZAHTJEVA ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK

IV.1. Zahtjevi za generički veterinarski lijek

IV.1.1. Zahtjevi na osnovu člana 222 Zakona (generički veterinarski lijekovi) treba da sadrži podatke koji se navode u Dijelu 1 i 2 Odjeljka II ovog Priloga. Osim toga, dokumentacija mora da sadrži podatke kojima se dokazuje da lijek ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav aktivnih supstanci i isti farmaceutski oblik kao referentni lijek i podatke kojima se dokazuje bioekvivalencija sa referentnim lijekom, ili obrazloženje zbog čega ove studije nijesu izvedene sa upućivanjem na uspostavljene smjernice. Svi oralni farmaceutski oblici sa trenutnim oslobađanjem se smatraju istim farmaceutskim oblikom.

Za biološke (uključujući imunološke) veterinarske lijekove se standardni generički pristup u načelu ne smatra prikladnim, te je potrebno primijeniti hibridni pristup (vidjeti dio IV.2.).

IV.1.2. Za generičke veterinarske lijekove se kritički ekspertski izvještaji o bezbjednosti i efikasnosti naročito usmjeravaju na sljedeće elemente:

- (a) osnov za tvrdnju o bioekvivalenciji;
- (b) sažetak nečistoća prisutnih u serijama aktivnih supstanci i nečistoća u gotovom lijeku (i, gdje je potrebno, produkte raspadanja koji nastaju tokom čuvanja) sa procjenom navedenih nečistoća;
- (c) ocjenu studija bioekvivalencije, ili druge informacije kojima se može potkrijepiti tvrdnja o bioekvivalenciji u skladu sa odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA;
- (d) dodatne podatke kako bi se dokazala ekvivalentnost bezbjednosti i efikasnosti različitih soli, estara, ili derivata odobrene aktivne supstance;
- (e) pregled procjene bezbjednosnog rizika po korisnika usmjeren na razlike između generičkog i referentnog veterinarskog lijeka (npr., sastav pomoćnih supstanci);
- (f) pregled procjene rizika po životnu sredinu, kada je potrebno.

IV.1.3. Za generički veterinarski lijek koji sadrži antimikrobnu supstancu treba navesti informacije o nivou rezistencije koja je poznata iz bibliografskih podataka.

IV.1.4. Za generički veterinarski lijek koji sadrži antiparazitsku supstancu treba navesti informacije o nivou rezistencije koja je poznata iz bibliografskih podataka.

IV.1.5. Za generički veterinarski lijek namijenjen za primjenu intramuskularno, subkutano ili transdermalno, treba obezbijediti sljedeće dodatne podatke:

- (a) dokaz kojim se potvrđuje ekvivalentnost ili različitost eliminacije rezidua sa mjesta primjene, što može biti potkrijepljeno odgovarajućim studijama o eliminaciji rezidua;
- (b) dokaz kojim se prikazuje tolerancija kod ciljne životinje na mjestu primjene, što može biti potkrijepljeno odgovarajućim studijama o toleranciji kod ciljnih životinja.

IV.2. Zahtjevi za hibridni veterinarski lijek

IV.2.1. Zahtjevi na osnovu člana 223 zakona (hibridni veterinarski lijekovi) se odnose na veterinarski lijek koji je sličan referentnom veterinarskom lijeku, ali ne ispunjava uslove iz definicije za generički veterinarski lijek.

IV.2.2. Uz zahtjev za hibridni veterinarski lijek dostavljaju se sljedeće informacije:

- (a) svi podaci iz djelova 1 i 2 odjeljka II ili III ovog Priloga, kako je primjenjivo;
- (b) za djelove 3 i 4 dosijea zahtjev za hibridni lijek se može djelimično oslanjati na rezultate odgovarajućih studija bezbjednosti, rezidua, pretkliničkih studija i kliničkih ispitivanja za već odobreni referentni veterinarski lijek, a djelimično na nove podatke. Novi podaci uključuju procjenu

bezbjednosnog rizika po korisnika. Osim toga se za odgovarajuće lijekove (npr. antimikrobne lijekove, antiparazitike) razmatra rizik od razvoja rezistencije, ako je primjenjivo.

IV.2.3. Za biološke (uključujući imunološke) veterinarske lijekove se sprovodi sveobuhvatan pregled uporedivosti, pri kojem se obrađuje kvalitet, bezbjednost i efikasnost.

IV.2.4. Kada se referiše na podatke koji su dobijeni od drugog odobrenog veterinarskog lijeka, navodi se obrazloženje za upotrebu i relevantnost navedenih podataka za novi lijek.

IV.2.5. Opseg novih podataka potrebnih za dokazivanje bezbjednosti i efikasnosti zavisi od specifičnih svojstava pojedinog novog lijeka i različitosti od referentnog veterinarskog lijeka, pa se utvrđuje od slučaja do slučaja. Navode se novi pretklinički i klinički podaci za novi lijek, za sve aspekte u kojima referentni veterinarski lijek ne pruža odgovarajući dokaz.

IV.2.6. Ako se nove studije sprovode na serijama referentnog veterinarskog lijeka koji je odobren u trećoj zemlji, podnosilac zahtjeva mora da dokaže da je referentni veterinarski lijek odobren u skladu sa zahtjevima koji su ekvivalentni zahtjevima u Evropskoj uniji, i da su lijekovi dovoljno slični da bi se mogli zamijeniti jedan drugim u pretkliničkim, ili kliničkim ispitivanjima.

IV.3. Zahtjev za veterinarski lijek koji sadrži kombinaciju aktivnih supstanci

IV.3.1. Zahtjev za lijek sa fiksnom kombinacijom sa pojedinačnim aktivnim supstancama koje su već bile predmet dozvole za veterinarski lijek u Evropskoj Ekonomskoj Oblasti (EEA) se dostavlja u skladu sa odredbama člana 224 Zakona.

Zahtjev za lijek sa fiksnom kombinacijom koji sadrži barem jednu novu aktivnu supstancu koja još uvijek nije odobrena za veterinarski lijek u EEA prijavljuje se u skladu sa odredbama čl. 221 stav 1 i 236 zakona i člana 6 ovog pravilnika.

IV.3.2. Uz zahtjev za veterinarski lijek u skladu sa odredbama člana 224 Zakona se prilaže cjelokupna dokumentacija koja uključuje djelove 1, 2, 3 i 4.

IV.3.3. Za kombinaciju aktivnih supstanci se navodi naučno prihvatljivo obrazloženje na osnovu validnih terapijskih načela, uključujući kliničke podatke, kojima se dokazuje potreba i doprinos svih aktivnih supstanci u trenutku liječenja.

IV.3.4. Uopšteno se dostavljaju svi podaci o bezbjednosti i efikasnosti za lijek sa fiksnom kombinacijom, a podaci o bezbjednosti i efikasnosti za pojedinačne aktivne supstance nijesu potrebni, osim za pojašnjenje njihovih individualnih farmakoloških svojstava.

IV.3.5. Ako su podnosiocu zahtjeva dostupni dovoljno detaljni podaci o bezbjednosti i efikasnosti pojedine poznate aktivne supstance, mogu se priložiti kako bi se isključila potreba za nekim studijama sa fiksnom kombinacijom, ili da bi se dodale odgovarajuće informacije. U tom slučaju treba istražiti moguću interakciju između aktivnih supstanci.

IV.3.6. Za lijek sa fiksnom kombinacijom treba sprovesti procjenu bezbjednosti po korisnika, procjenu rizika po životnu sredinu, studije o eliminaciji rezidua i klinička ispitivanja.

IV.3.7. Potrebno je dostaviti studiju bezbjednosti za ciljne životinje sa konačnom formulacijom, osim ako je izostavljanje opravdano.

IV.4. Zahtjev koji se zasniva na izjavi o pristanku

IV.4.1. Zahtjev na osnovu člana 225 Zakona odnosi se na lijekove sa istim sastavom, farmaceutskim oblikom i proizvodnim procesom (uključujući sirovine i polazne materijale, parametre procesa i mjesta proizvodnje) kao već odobreni veterinarski lijekovi.

IV.4.2. Dokumentacija za ovakav zahtjev uključuje samo podatke za dio 1A i 1B, pod uslovom da je nosilac dozvole za lijek za već odobreni veterinarski lijek dao podnosiocu zahtjeva pisani pristanak, da se može referisati na sadržaj djelova 1C, 2, 3 i 4 dosijea tog lijeka. U ovom slučaju ne treba dostaviti ekspertske izvještaje o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti. Podnosilac zahtjeva mora da dostavi dokaz o pisanom pristanku uz zahtjev.

IV.5. Zahtjev koji se bazira na bibliografskim podacima

IV.5.1. Za veterinarske lijekove kod kojih je upotreba aktivnih supstanci dobro poznata, u skladu sa članom 226 Zakona, sa poznatom efikasnošću i prihvatljivim nivoom bezbjednosti (zahtjev za bibliografskim podacima), primjenjuju se sljedeća posebna pravila.

IV.5.2. Prilaže se potpuni dosije (koji uključuje dio 1, 2, 3 i 4). Podnosilac zahtjeva dostavlja dio 1 i 2 kako je opisano u ovom Prilogu. Za dio 3 i dio 4 se dostavlja detaljna naučna bibliografija i informacije koje dokazuju odgovarajuće povezivanje između bibliografskih referenci i veterinarskog lijeka. Može biti potrebno da se bibliografski podaci dopune specifičnom dokumentacijom za lijek, na primjer, procjenom bezbjednosti po korisnika i rizika po životnu sredinu, ili podacima iz studija o reziduama, da bi se opravdao predloženi period karence.

IV.5.3. Da bi se dokazala provjerena upotreba u veterinarskoj medicini primjenjuju se posebna pravila iz dijela IV.5.3.1. do IV.5.3.12.

IV.5.3.1. Da bi se dokazalo da je upotreba sastojaka veterinarskog lijeka dobro poznata u veterinarskoj medicini, uzimaju se u obzir sljedeći faktori:

(a) vrijeme tokom kojeg je aktivna supstanca redovno upotrebljavana kod ciljne vrste životinja, predloženim putem primjene i režimom doziranja;

(b) kvantitativni aspekti upotrebe aktivne (aktivnih) supstance(i), uzimajući u obzir opseg u kojem su supstance upotrebljavane u praksi i opseg upotrebe sa geografskog aspekta;

(c) nivo naučnog interesa za upotrebu aktivne (aktivnih) supstance (supstanci) (koji se odražava u objavljenoj naučnoj literaturi);

(d) usklađenost naučnih procjena.

IV.5.3.2. Za dokazivanje dobro poznate upotrebe različitih aktivnih supstanci mogu da budu potrebni različiti periodi. U svakom slučaju vremenski period koji je potreban za uspostavljanje dobro poznate upotrebe sastojka lijeka u veterinarskoj medicini ne smije biti kraći od deset godina od prve sistematične i dokumentovane upotrebe navedene supstance kao veterinarskog lijeka u Evropskoj uniji.

IV.5.3.3. Upotreba u veterinarskoj medicini ne znači isključivo upotrebu u smislu odobrenog veterinarskog lijeka. Provjerena upotreba u veterinarskoj medicini se odnosi na upotrebu za posebnu terapijsku namjenu kod ciljne vrste.

IV.5.3.4. Ako je supstanca čija je upotreba dobro poznata u veterinarskoj medicini predložena za potpuno nove terapijske indikacije, nije moguće da se samo referiše na provjerenu upotrebu u veterinarskoj medicini. Potrebno je dostaviti dodatne podatke o novoj terapijskoj indikaciji sa odgovarajućim ispitivanjima bezbjednosti i rezidua, i pretkliničkim i kliničkim podacima, pri čemu u ovakvom slučaju nije moguće podnošenje zahtjeva na osnovu člana 224 Zakona.

IV.5.3.5. Objavljena dokumentacija koju dostavlja podnosilac zahtjeva mora biti dostupna javnosti i da je objavio ugledan izvor, po mogućnosti sa recenzijom eksperata.

IV.5.3.6. Dokumentacija mora da sadrži dovoljno detaljnih podataka, da omogući nezavisnu procjenu.

IV.5.3.7. Dokumentacija mora da obuhvati sve aspekte procjene bezbjednosti i/ili efikasnosti lijeka za predloženu indikaciju kod ciljne vrste životinja upotrebom predloženog puta primjene i režima doziranja. Dokumentacija mora da uključuje, ili upućuje na pregled odgovarajuće literature, uzimajući u obzir studije prije stavljanja u promet i postmarketinške studije i objavljenу naučnu literaturu koja se odnosi na iskustvo u obliku epidemioloških studija, a posebno komparativnih epidemioloških studija.

IV.5.3.8. Potrebno je dostaviti svu dokumentaciju, kako povoljnu tako i nepovoljnu. U pogledu odredaba o dobro poznatoj upotrebi u veterinarskoj medicini treba razjasniti da pored podataka o testovima i ispitivanjima, kao valjani dokaz bezbjednosti i efikasnosti lijeka se mogu upotrebiti bibliografske reference na druge izvore dokaza (postmarketinške studije, epidemiološke

studije itd.), ako podnosilac zahtjeva na zadovoljavajući način objasni i opravda upotrebu navedenih izvora dokaza.

IV.5.3.9. Javni izvještaji o procjeni, ili sažeci o slobodi informacija se ne mogu smatrati dovoljnim informacijama, osim izvještaja o procjeni koji objavljuje EMA nakon procjene zahtjeva za utvrđivanje MRL, koji se može upotrebljavati na odgovarajući način kao literatura, posebno za ispitivanja bezbjednosti.

IV.5.3.10. Treba obratiti posebnu pažnju na moguću izostavljenu informaciju i treba opravdati zašto je moguće pokazivanje prihvatljivog nivoa bezbjednosti i/ili efikasnosti moguće podržati, iako neke informacije nedostaju.

IV.5.3.11. U ekspertskim izvještajima o bezbjednosti i efikasnosti se mora objasniti važnost svih dostavljenih podataka koji se odnose na drugi lijek a ne na lijek namijenjen za stavljanje u promet. Procjenjuje se da li se lijek proučavan u bibliografiji može smatrati dovoljno, ili naučno sličnim lijeku za koji je predat zahtjev za izdavanje dozvole za lijek, uprkos postojećim razlikama.

IV.5.3.12. Postmarketinško iskustvo sa drugim ljekovima koji sadrže iste sastojke je posebno važno, a podnosilac zahtjeva tome treba posvetiti posebnu pažnju.

IV.6. Zahtjev za ograničeno tržište

IV.6.1. Dozvola za lijek se može izdati za ograničeno tržište u skladu sa članom 227 Zakona ako ne postoje sveobuhvatni podaci o bezbjednosti i/ili efikasnosti kada, podnosilac zahtjeva dokaže da je lijek namijenjen za upotrebu na ograničenom tržištu i da je korist od dostupnosti novog lijeka veća od rizika, povezanog sa izostavljanjem nekih podataka o bezbjednosti ili efikasnosti koji su potrebni u skladu sa ovim Prilogom.

IV.6.2. Podnosilac zahtjeva za izdavanje dozvole za ograničeno tržište podnosi djelove 1 i 2, kako je opisano u ovom Prilogu.

IV.6.3. U djelovima 3 i 4 se mogu izostaviti neki podaci o bezbjednosti, ili efikasnosti koji su potrebni u skladu sa ovim Prilogom. U vezi sa opsegom podataka o bezbjednosti i efikasnosti, koji se mogu izostaviti, uzimaju se u obzir odgovarajuće smjernice koje objavljuje EMA.

IV.7. Zahtjev u posebnim okolnostima

IV.7.1. U posebnim okolnostima u vezi sa zdravljem životinja ili javnim zdravljem može se izdati dozvola za veterinarski lijek u skladu sa članom 228 st. 1 i 2 Zakona, pri čemu važe određene posebne obaveze, uslovi i/ili ograničenja.

IV.7.2. Podnosilac zahtjeva za izdavanje dozvole pod posebnim okolnostima dostavlja dio 1, kako je opisano u ovom Prilogu, i obrazloženje zbog čega je korist od neposredne dostupnosti predmetnog veterinarskog lijeka na tržištu veća od rizika, koji proizlazi iz činjenice da nije dostavljena određena dokumentacija o kvalitetu, bezbjednosti, ili efikasnosti.

IV.7.3. U djelovima 2, 3 i 4 se mogu izostaviti određeni podaci o kvalitetu, bezbjednosti, ili efikasnosti koji su potrebni u skladu sa ovim Prilogom ako podnosilac zahtjeva dokaže da nije moguće dostaviti navedene podatke u trenutku podnošenja zahtjeva. Za identifikovanje suštinskih zahtjeva za sve ovakve zahtjeve se uzimaju u obzir odgovarajuće smjernice koje objavljuje EMA.

IV.7.4. Kao dio uslova za izdavanje dozvole za lijek se mogu zahtijevati postmarketinške studije, pa ih treba osmisliti, sprovesti, analizirati i predstaviti u skladu sa opštim načelima za ispitivanja kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti iz ovog Priloga i odgovarajućim smjernicama, kada je primjenjivo u zavisnosti od pitanja na koje se studija odnosi.

ODJELJAK V

USLOVI ZA ZAHTJEVE ZA DOZVOLU ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK ZA ODREĐENE VETERINARSKJE LJEKOVE

U ovom odjeljku se utvrđuju posebni zahtjevi za veterinarske lijekove u odnosu na prirodu aktivne supstance koju sadrže.

V.1. Veterinarski lijekovi za nove terapije

V.1.1. Opšti zahtjevi

V.1.1.1. Zavisno od aktivne supstance i načina djelovanja, veterinarski lijek za nove terapije spada u jednu od tri kategorije lijekova:

- (a) veterinarske lijekove osim bioloških veterinarskih lijekova;
- (b) biološke veterinarske lijekove osim imunoloških veterinarskih lijekova;
- (c) imunološke veterinarske lijekove.

V.1.1.2. Uopšteno, zahtjevi za izdavanje dozvole za veterinarske lijekove za nove terapije, kako je definisano članom 25 Zakona, moraju da ispunjavaju zahtjeve u pogledu formata i podataka iz odjeljka II ili III ovog Priloga, zavisno od toga kako je kategorisana nova terapija. Obično se dostavlja potpuna dokumentacija sa djelovima 1, 2, 3 i 4, u skladu sa zahtjevima iz odjeljka II ili III i odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA. Odstupanja od zahtjeva iz ovog Priloga su moguća, kada je opravdano. Kada je potrebno, i uzimajući u obzir specifičnosti lijeka za nove terapije, mogu se primjenjivati dodatni zahtjevi za određene vrste lijekova.

V.1.1.3. Proizvodni procesi za veterinarske lijekove za nove terapije moraju da budu usklađeni sa načelima dobre proizvođačke prakse (GMP), koji su po potrebi prilagođeni da bi se odražavala specifična priroda ovih lijekova. Potrebno je osmisлити posebne smjernice za veterinarske lijekove za nove terapije, da bi se na odgovarajući način odražavala posebna priroda njihovog proizvodnog procesa.

V.1.1.4. U zavisnosti od specifične prirode lijeka za nove terapije, upotreba lijeka može da bude povezana sa specifičnim rizicima. Navedene rizike treba identifikovati primjenom metodologije za profilisanje rizika da bi se identifikovali rizici povezani sa specifičnim lijekom, i faktori rizika koji doprinose navedenim rizicima. U tom kontekstu bi rizici bili sva moguća nepoželjna dejstva koja se mogu pripisati upotrebi lijeka za nove terapije i koji su problematični za ciljnu populaciju i/ili korisnika, potrošača i/ili životnu sredinu. Analiza rizika može da se odnosi na razvoj u cjelosti. Faktori rizika koji se mogu razmatrati uključuju porijeklo polaznog materijala (ćelije itd.), način djelovanja u životinji (proliferacija, inicijacija imunog odgovora, postojanost u organizmu itd.), nivo ćelijske manipulacije (npr. proizvodni proces), kombinaciju aktivne supstance sa bioaktivnim molekulima, ili strukturnim materijalima, opseg sposobnosti replikacije upotrebljenih virusa ili mikroorganizama *in vivo*, nivo integracije sekvenci nukleinskih kiselina ili gena u genomu, dugoročnu funkcionalnost, rizik od stvaranja tumora, neciljne efekte i način primjene ili upotrebe.

V.1.1.5. Na osnovu ocjene informacije o utvrđenim rizicima i faktorima rizika se stvara posebni profil svakog pojedinog rizika koji je povezan sa specifičnim lijekom i može se upotrijebiti za određivanje i dokazivanje, kako navedeni skup podataka daje potrebne garancije za kvalitet, bezbjednost i efikasnost, i adekvatno podržava zahtjeve za izdavanje dozvole za lijek, posebno za trenutno nepoznate aspekte lijeka za nove terapije.

V.1.1.6. Da bi se riješili nedostaci u podacima ili nesigurnosti u vrijeme izdavanja dozvole za lijek, može se razmotriti sprovođenje postmarketinških mjera ili studija od slučaja do slučaja. Da bi se otkrili rani ili odloženi signali neželjenih reakcija, spriječile kliničke posljedice takvih reakcija i obezbijedilo pravovremeno liječenje i dobile informacije o dugoročnoj bezbjednosti i efikasnosti

veterinarskog lijeka za nove terapije, u planu upravljanja rizicima se detaljno navode mjere predviđene za obezbjeđenje takvog naknadnog preispitivanja.

V.1.1.7. Za svaki lijek nove terapije, posebno za lijek koji se smatra područjem veterinarske medicine u nastajanju se preporučuje da se pravovremeno zatraži savjet EMA prije predavanja dokumentacije zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek da bi se lijek klasifikovao, odredila odgovarajuća struktura dokumentacije i dobile odgovarajuće informacije o dodatnoj grupi podataka koja može biti potrebna da se podrži kvalitet, bezbjednost i efikasnost.

V.1.2. Zahtjevi za kvalitet

V.1.2.1. Uopšteno se dostavlja opis sastava i podaci o načinu proizvodnje, konzistentnosti proizvodnje, kontroli polaznih materijala, kontroli u toku proizvodnog procesa, ispitivanja gotovog lijeka, uključujući sprovođenje ispitivanja aktivnosti ili kvantifikaciju aktivne supstance i podatke o stabilnosti.

V.1.2.2. Zahtjevi za podatke o proizvodnji i ispitivanju veterinarskih lijekova za nove terapije, koji su biološkog porijekla i koji su klasifikovani kao biološki lijek ili imunološki lijek su uopšteno usklađeni sa zahtjevima za biološke, ili imunološke lijekove (kako je opisano u odjeljku III ovog priloga), uključujući potrebu za odgovarajuće ispitivanje potence. U nekim slučajevima mogu da se primjenjuju dodatni zahtjevi, na primjer kod ćelija i vektorskih gena.

V.1.2.3. Za veterinarske lijekove za nove terapije konstruisane hemijskom sintezom se uopšteno primjenjuju zahtjevi koji važe za veterinarske lijekove osim bioloških lijekova (kako je opisano u odjeljku II ovog Priloga). U nekim slučajevima mogu da se primjenjuju dodatni zahtjevi, na primjer odgovarajuće ispitivanje potence.

V.1.3. Zahtjevi za bezbjednost

V.1.3.1. Zavisno od prirode lijeka i njegove predviđene upotrebe, mogu biti relevantni dodatni podaci za procjenu bezbjednosti za ciljne životinje, korisnike, potrošače ili životnu sredinu, koji su u svakom pojedinom slučaju određeni analizom rizika.

V.1.3.2. Kada bi liječena životinja mogla sama da postane genetski modifikovani organizam, uzimaju se u obzir zahtjevi iz Direktive 2001/18/EC kojom se uređuje puštanje genetski modifikovanih organizama u životnu sredinu. Iako se Direktiva 2001/18/EC primjenjuje na gotove lijekove koji sadrže genetski modifikovane organizme, ona je i dalje najbolji tehnički vodič koji je trenutno na raspolaganju za navođenje potrebnih podataka. Konkretno, glavno je pitanje stopa integracije DNK u zametne ćelije (i prenos na potomstvo), ili potencijalni prenos genetski modifikovanih ćelija na potomstvo. Treba napomenuti da to pitanje nije potpuno isto kada se odnosi na kućne ljubimce i životinje koje se koriste za proizvodnju hrane (konzumiranje proizvoda koji sadrže genetski modifikovane organizme, od ljudi).

V.1.3.3. Za supstance namijenjene za integrisanje u genom, ili uređivanju genoma se sprovode odgovarajuća ispitivanja za procjenu rizika od neciljnih modifikacija i/ili insercione mutageneze.

V.1.4. Zahtjevi za efikasnost

V.1.4.1. Zahtjevi za podatke o efikasnosti se razlikuju prvenstveno u zavisnosti od predviđene indikacije za upotrebu kod ciljne vrste. U zavisnosti od kategorizacije lijeka za nove terapije i namjeravane upotrebe kod ciljne vrste, na veterinarski lijek za nove terapije mogu da se primjenjuju zahtjevi efikasnosti iz odjeljka II ili III.

V.1.4.2. Navedene indikacije treba potkrijepiti odgovarajućim podacima o ciljnoj vrsti.

V.1.5. Posebni zahtjevi za podatke za posebne vrste lijekova za nove terapije

V.1.5.1. Načela

V.1.5.1.1. Uzimajući u obzir specifičnosti lijekova za nove terapije, pored standardnih zahtjeva za procjenu kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti mogu biti posebni posebni zahtjevi.

V.1.5.1.2. U sljedećim odjeljcima su istaknuti posebni zahtjevi koji se razmatraju za posebnu vrstu lijeka za nove terapije. Navedeni posebni zahtjevi za posebnu vrstu lijeka za nove terapije su neiscrpna lista zahtjeva koje možda treba prilagoditi specifičnom lijeku za svaki pojedini slučaj i na osnovu analize rizika.

V.1.5.1.3. U svim slučajevima i posebno za nove terapije koje se smatraju područjem veterinarske medicine u nastajanju, podnosioci zahtjeva treba da uzmu u obzir najnovija saznanja iz područja veterinarske medicine i naučne smjernice koje objavljuju EMA i Evropska Komisija, u skladu sa odjeljkom I ovog Priloga.

V.1.5.2. Veterinarski lijekovi za gensku terapiju

V.1.5.2.1. Ljekovi za gensku terapiju su biološki veterinarski lijekovi koji sadrže aktivnu supstancu koja sadrži, ili se sastoji od rekombinantne nukleinske kiseline koja se upotrebljava, ili se daje životinjama radi regulisanja, popravljavanja, zamjene, dodavanja, ili uklanjanja sekvence gena. Njihov terapijski, preventivni, ili dijagnostički efekat je neposredno povezan sa sekvencom rekombinantne nukleinske kiseline koju sadrže, ili proizvodom genske ekspresije te sekvence.

V.1.5.2.2. Pored zahtjeva za podatke iz odjeljka II ili III se primjenjuju i sljedeći zahtjevi:

(a) potrebno je obezbijediti informacije o svim polaznim materijalima koji se upotrebljavaju za proizvodnju aktivne supstance, uključujući proizvode koji su potrebni za genetsku modifikaciju ćelija, ako je potrebno, naknadnu kulturu i čuvanje genetski modificovanih ćelija, pri čemu se uzima u obzir da purifikacija možda nije sprovedena;

(b) za lijekove koji sadrže mikroorganizam ili virus, treba obezbijediti podatke o genetskoj modifikaciji, analizi sekvence, atenuaciji virulencije, tropizmu za posebne vrste tkiva i ćelija, zavisnosti ćelijskog ciklusa od mikroorganizma ili virusa, patogenosti i svojstvima roditeljskog soja;

(c) u odgovarajućim odjeljcima dokumentacije treba opisati nečistoće povezane sa postupkom i nečistoće povezane sa lijekom, posebno virusni kontaminanti sposobni za replikaciju, ako je vektor dizajniran na način da nije sposoban za replikaciju;

(d) kod plazmida se tokom cjelokupnog roka upotrebe lijeka utvrđuje količina različitih oblika plazmida;

(e) za genski modificovane ćelije treba ispitati svojstva ćelija prije i nakon genetske modifikacije, kao i prije i nakon nekog naknadnog postupka smrzavanja/skladištenja. Pored posebnih zahtjeva za lijekove za gensku terapiju, za genetski modificovane ćelije se primjenjuju zahtjevi u pogledu kvaliteta za lijekove za ćelijsku terapiju i proizvode tkivnog inženjeringa;

(f) potrebno je razmotriti neciljne insercije (koje uzrokuju, na primjer, tumore/rak, metaboličke disfunkcije) i insercionu mutagenezu i genotoksičnost (insercija genetskih elemenata i ekspresija proteina koji modifikuju DNK kao medijatora genotoksičnih neželjenih dejstava) kod ciljne vrste;

(g) navode se studije germinativne transmisije, osim ako je drugačije opravdano.

V.1.5.3. Veterinarski lijekovi za regenerativnu medicinu, tkivni inženjering i ćelijsku terapiju

V.1.5.3.1. Regenerativni lijekovi obuhvataju široko područje lijekova i terapije čija je opšta namjena ponovno uspostavljanje funkcija. Navedeni lijekovi uključuju terapije na bazi ćelija u koje su uključeni proizvodi tkivnog inženjeringa.

V.1.5.3.2. Veterinarski lijekovi za ćelijsku terapiju su biološki veterinarski lijekovi koji sadrže, ili se sastoje od ćelija ili tkiva kod kojih je bila sprovedena znatna manipulacija prirode ili funkcije, tako da su izmijenjene biološke karakteristike, fiziološke funkcije ili strukturna svojstva važna za predviđenu kliničku upotrebu, ili ćelija ili tkiva, koji nijesu namijenjeni za upotrebu za istu osnovnu funkciju/funkcije kod primaoca i davaoca. Predstavljeni su kao lijekovi koji imaju svojstva za životinje, ili se koriste za njih ili im se daju za liječenje, prevenciju ili dijagnostikovanje bolesti farmakološkim, imunološkim, ili metaboličkim djelovanjem ćelija ili tkiva ili za regeneraciju, popravljjanje, ili zamjene tkiva.

V.1.5.3.3. Pored zahtjeva za podatke iz odjeljka II ili III se primjenjuju i sljedeći zahtjevi:

(a) potrebno je dostaviti sažetak informacija o nabavci i ispitivanju tkiva i ćelija životinja, koje se koriste kao polazni materijali. Ako se koriste nezdrave ćelije ili tkiva kao polazni materijal, njihovu upotrebu treba opravdati;

(b) moguća varijabilnost, uvedena preko životinjskih tkiva i ćelija se obrađuje kao dio validacije proizvodnog procesa, karakterizacije aktivne supstance i gotovog lijeka, razvoja ispitivanja, postavljanja specifikacija i stabilnosti;

(c) za genetsku modifikaciju ćelija se primjenjuju tehnički zahtjevi za lijekove za gensku terapiju;

(d) potrebno je obezbijediti odgovarajuće informacije o karakterizaciji ćelijske populacije, ili mješavine ćelija u smislu identiteta, čistoće (npr. strani agensi i ćelijski kontaminanti), vijabilnosti, potencij, kariologiji, tumorogenosti i prikladnost za predviđenu upotrebu u medicini. Dokazuje se genetska stabilnost ćelije;

(e) potrebno je ispitati uticaj i interakcije komponenti kod kojih je moguće da se pojavi interakcija sa aktivnim supstancama (neposredno ili kao rezultat degradacije, ili metabolizma);

(f) kada je trodimenzionalna struktura dio predviđene funkcije, stanje diferencijacije, strukturna i funkcionalna organizacija ćelija i, kada je potrebno, generisani vanćelijski matriks, treba da budu dio karakterizacije navedenih proizvoda na bazi ćelija.

V.1.5.4. Veterinarski lijek posebno dizajniran za bakteriofagnu terapiju

V.1.5.4.1. Bakteriofagi su virusi koji su pri proliferaciji zavisni od bakterijskih domaćina i koji djeluju vrlo specifično na određene bakterijske sojeve. Terapija fagima može, na primjer, da se upotrijebi kao alternativa antibioticima. Bakteriofagi se uopšteno sastoje od genoma, koji je sastavljen od jednolančane ili dvolančane DNK ili RNK, enkapsulirane proteinskim kapsidom. Zbog raznovrsnosti predviđenih ciljeva za liječenje i specifičnosti bakteriofaga treba izabrati odgovarajući bakteriofagni soj za bakterijski soj, koji izaziva bolest, za svaki slučaj posebno pri pojedinačna žarišta bolesti.

V.1.5.4.2. Kvalitet i količina bakteriofaga koja se upotrebljava u gotovom lijeku obično varira. Zbog toga kvalitativni i kvantitativni sastav bakteriofaga uobičajno nije fiksiran, jer bakteriofage treba stalno prilagođavati. Na osnovu toga treba uspostaviti i održavati zalihu polaznih bakteriofagnih sojeva (uporedivo sa pristupom za više sojeva).

V.1.5.4.3. Bakteriofagi i bakterije domaćini/banke matičnih ćelija za proizvodnju se po mogućnosti proizvode na osnovu sistema matične kulture. Dostavlja se potvrda da je upotrijebljeni bakteriofag litički.

V.1.5.4.4. Odsustvo gena rezistencije i gena koji kodiraju faktore virulencije se prikazuje na svim matičnim kulturama.

V.1.5.4.5. Indikacija je za profilaktičko, metafilaktičko i/ili terapijsko liječenje jedne ili više specifičnih infekcija ili zaraznih bolesti. Efikasnost liječenja je povezana sa litičkom aktivnošću

bakteriofaga koji omogućava baktericidno dejstvo navedenih bakteriofaga sa specifičnošću za predmetni bakterijski soj.

V.1.5.4.6. Za genetski modificovane bakteriofage se opisuje genetska modifikacija.

V.1.5.5. Veterinarski lijek dobijen nanotehnologijom

V.1.5.5.1. Nanotehnologija se prije svega posmatra kao tehnologija za generisanje nosača za hemijski sintetisane supstance, ali mogu takođe služiti i kao nosači za biološke supstance. Upotreba nanočestica može da bude način za kontrolisanu isporuku supstanci sa niskom rastvorljivošću ili toksičnih jedinjenja.

V.1.5.5.2. „Nanotehnologija” se odnosi na osmišljavanje, karakterizaciju i proizvodnju nanomaterijala kontrolisanim oblikom i veličinom na nanonivou (do oko 100 nm).

V.1.5.5.3. Smatra se da „nanočestice” imaju dvije ili više dimenzija na nanonivou.

V.1.5.5.4. U području veterine su nanočestice za sistem za isporuku lijeka relevantne kao „proizvodi dobijeni nanotehnologijom”: nanočestice se konjuguju sa supstancama da bi se promijenila njihova farmakokinetička i/ili farmakodinamička svojstva. Ljekovi informacione RNK su najčešće enkapsulirani u sistemima za isporuku na bazi nanočestica.

V.1.5.5.5. Pored zahtjeva za podatke o kvalitetu iz odjeljka II ili III se primjenjuju i sljedeći zahtjevi:

(a) određuje se distribucija veličine čestica;

(b) upotrebljava se odgovarajuće ispitivanje *in vitro* za njihovu funkciju i mogući kapacitet isporuke (ako se upotrebljavaju kao sistem za isporuku lijeka).

V.1.5.5.6. Po pitanju bezbjednosti, vrste opasnosti koje se javljaju zbog upotrebe nanočestica za isporuku lijekova mogu da budu izvan okvira konvencionalnih opasnosti koje proizlaze iz hemikalija u klasičnim matricama za isporuku. Zbog toga se u vezi sa bezbjednošću razmatraju sljedeći aspekti:

(a) nanočestice za isporuku lijeka mogu da utiču na toksičnost lijeka. Toksičnost aktivne supstance je suštinska za lijek, ali takođe treba razmotriti i toksičnost nanočestica za isporuku lijeka, jer mogu da uzrokuju specifične rizike (aglomerati, citotoksičnost), prenose nečistoće adsorpcijom, generišu toksične materijale degradacijom ili rastvaranjem, ili da prođu kroz fiziološku barijeru (hematoencefalnu, fetoplacentarnu, ćelijsku i jedarnu membranu, itd.). U tom kontekstu:

i. kada nanočestice za isporuku lijeka prođu kroz fiziološku barijeru ispituje se njihov uticaj na odgovarajuće organe;

ii. ispituje se uticaj aglomeracija u različitim ciljnim organima, a naročito rizik od embolije u manjim krvnim sudovima;

iii. pitanja bezbjednosti od nanočestica za isporuku lijekova mogu da budu vezana za kumulativni efekat, profilom degradacije, ili postojanosti u organizmu sa negativnim efektima na funkcije ciljnih organa;

iv. pitanja bezbjednosti mogu da se percipiraju i na ćelijskom nivou. Čelije možda nisu uvijek sposobne da eliminišu nanočestice koje prođu kroz ćelijsku membranu, što može da dovede do citotoksičnosti, posebno indukcijom oksidativnog stresa. Toksikološke analize koje treba sprovesti moraju biti u mogućnosti da ocijene tu citotoksičnost i povezane aspekte, kao što je nastajanje toksičnih slobodnih radikala i bioperzistencija;

(b) toksikološki profili aktivnih supstanci koje se nalaze u nanočesticama za isporuku lijeka mogu se razlikovati, jer se mogu različito distribuirati u različite unutrašnje organe (različita rastvorljivost u biološkim matricama), ili mogu da neočekivano prođu kroz različite biološke barijere u organizmu, kao što je moždana barijera;

(c) kada se aktivne supstance isporučuju putem nanočestica, neželjeni efekti povezani sa aktivnim supstancama se mogu pogoršati;

(d) kod nanoljekova su već identifikovana pitanja imunološke bezbjednosti kao što su imunotoksičnost (neposredno oštećenje imunih ćelija), imunostimulacija, imunosupresija i imunomodulacija (kao što je aktivacija komplementa, inflamacija, aktivacija urođenog ili adaptivnog imuniteta);

(e) razmatra se sposobnost nanočestica da prouzrokuju inflamatorne ili alergijske reakcije. Mogućnost penetracije u krvotok i izazivanje inflamatorne reakcije može dovesti do diseminirane intravaskularne koagulacije, ili fibrinolize sa daljim posljedicama, kao što je tromboza. Zbog toga treba provjeriti hemokompatibilnost nanočestica.

V.1.5.6. Ljekovi za RNK *antisense* terapiju i terapiju RNK interferencijom

V.1.5.6.1. Ljekovi za *antisense* terapiju i terapiju interferencijom se mogu proizvesti sintezom ili rekombinantnim tehnikama.

V.1.5.6.2. *Antisense* RNK je jednolančana RNK koja je komplementarna proteinu koji kodira informacionu RNK, sa kojom hibridizuje i time blokira njenu translaciju u protein.

V.1.5.6.3. RNK interferencija je biološki proces u kojem molekuli RNK inhibiraju ekspresiju ili translaciju gena neutralizacijom ciljnih molekula informacione RNK.

V.1.5.6.4. Pored zahtjeva za podatke iz odjeljka II ili III se primjenjuju i sljedeći zahtjevi:

(a) treba odrediti minimalnu količinu segmenata RNK na volumen, kao dio kontrolnih ispitivanja gotovog lijeka, i potvrditi da segmenti RNK predstavljaju pravilnu sekvencu;

(b) za određene lijekove za *antisense* terapiju koji spadaju u odjeljak II ovog priloga može biti potrebno biološko ispitivanje potence za ispitivanje pri puštanju u promet;

(c) studije stabilnosti uključuju ispitivanje za praćenje stope degradacije segmenata RNK tokom vremena;

(d) kod lijekova za RNK *antisense* terapiju se razmatra moguće štetno dejstvo usljed vezivanja za ciljne (*on-target*) ili neciljne (*off-target*) sekvence, kao i moguće štetno dejstvo koji nije posljedica antisens RNK, na primjer akumulacija, proinflamatorni odgovor i vezivanje za aptamere;

(e) za lijekove za terapiju RNK interferencijom se razmatra moguće štetno dejstvo neciljne interferencije (zbog pozitivnog lanca interferencione RNK), kao i mogućnost prodora kroz krvno-moždanu barijeru i izazivanje poremećaja centralnog nervnog sistema;

(f) za lijekove za RNK *antisense* terapiju i terapiju RNK interferencijom koji su namijenjeni za gensku terapiju treba razmotriti zahtjeve za veterinarske lijekove za gensku terapiju.

V.2. Glavni dosije o antigenu vakcine (VAMF)

Koncept glavnog dosijea o antigenu vakcine (u daljem tekstu: VAMF) se uvodi za pojedine imunološke veterinarske lijekove sa odstupanjem od odjeljka IIIb dijela 2.

V.2.1. Načela

V.2.1.1. U ovom prilogu VAMF znači samostalan dio dokumentacije zahtjeva za izdavanje dozvole za vakcinu, koji sadrži sve značajne informacije o kvalitetu svake aktivne supstance koja je dio veterinarskog lijeka. Samostalni dio može da bude zajednički za jednu, ili više monovalentnih i/ili kombinovanih vakcina koje dostavlja isti podnosilac zahtjeva ili nosilac dozvole za lijek.

V.2.1.2. Upotreba VAMF nije obavezna. Kod kombinovanih vakcina se navode antigeni vakcina koji se uključuju u glavni dosije o antigenu vakcine, pri čemu se za svaki od njih zahtijeva poseban glavni dosije o antigenu vakcine.

V.2.1.3. Dostavljanje i odobrenje VAMF mora da bude usklađeno sa odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA.

V.2.2. Sadržaj

VAMF sadrži informacije iz djelova V.2.2.1. do V.2.3.3. koje su preuzete iz odgovarajućih odjeljaka dijela 1 (Sažetak dokumentacije) i dijela 2 (Dokumentacija o kvalitetu), kako je navedeno u odjeljku IIIb ovog Priloga:

V.2.2.1. Sažetak dosijea (dio 1)

Navode se naziv i adresa proizvođača i mjesta, uključenih u različite faze proizvodnje i kontrole aktivne supstance sa kopijama odgovarajućih dozvola za proizvodnju lijeka.

V.2.2.2. Kvalitativni i kvantitativni podaci o sastojcima (dio 2.A)

Kompletan i tačan naziv aktivne supstance (na primjer virusni ili bakterijski soj, antigen) se navodi na isti način na koji je naveden u svakom gotovom lijeku. Navode se informacije o razvoju lijeka važne za aktivnu supstancu.

V.2.2.3. Opis proizvodnog postupka (dio 2.B)

Navodi se opis proizvodnog postupka za aktivnu supstancu, uključujući validaciju ključnih faza proizvodnje i, kada je potrebno, obrazloženje mogućeg predloženog načina čuvanja u međufazama. Za inaktivisane vakcine se navode podaci od značaja za inaktivaciju aktivne supstance, uključujući validaciju procesa inaktivacije.

V.2.2.4. Proizvodnja i kontrola polaznih materijala (dio 2.C)

V.2.2.4.1. Primjenjuju se standardni zahtjevi koji su opisani u odjeljku III.b.2.C i značajni za aktivnu supstancu.

V.2.2.4.2. Navode se informacije o aktivnoj supstanci (na primjer virusni/bakterijski soj), supstrati (ćelije, kultura medijuma) i svim sirovinama (koje su opisane u farmakopeji, ili nisu navedene u farmakopeji, biološkim ili nebiološkim) koje se upotrebljavaju u proizvodnji aktivne supstance.

V.2.2.4.3. Dokumentacija obuhvata specifikacije, informacije o sprovedenim procesima i o ispitivanjima za kontrolu kvaliteta svih serija polaznih materijala i rezultate za seriju za sve korišćene komponente.

V.2.2.4.4. Dostavlja se procjena rizika od transmisivne spongiformne encefalopatije i stranih agensa, ako je primjenjivo. Treba upozoriti da se za ocjenu rizika od transmisivne spongiformne encefalopatije i stranih agensa razmatraju ciljne vrste upotrebljene za gotov lijek s upućivanjem na glavni dosije o antigenu vakcine. U glavni dosije o antigenu vakcine se mogu dodati upozorenja, ili ograničenja upotrebe u zavisnosti od predstavljenih informacija, koja se mogu umanjiti tokom analize rizika na nivou gotovog lijeka.

V.2.2.4.5. Ako je aktivna supstanca dobijena rekombinantnim tehnikama, navode se svi odgovarajući podaci o genetski modifikovanom virusu/bakteriji.

V.2.2.5. Kontrolna ispitivanja tokom proizvodnog procesa (dio 2.D)

Standardni zahtjevi iz odjeljka III.b.2.D se primjenjuju na kontrolna ispitivanja koja se sprovode tokom proizvodnje aktivne supstance, uključujući validacije važnih kontrolnih ispitivanja i, kada je potrebno, predloženog čuvanja u međufazama (prije miješanja).

V.2.2.6. Konzistentnost proizvedenih serija (dio 2.F)

Za dokazivanje konzistentnosti u proizvodnji antigena se primjenjuju standardni zahtjevi iz odjeljka III.b.2.F.

V.2.2.7. Stabilnost (dio 2.G)

Za dokazivanje stabilnosti antigena i, kada je potrebno, čuvanja u međufazama se primjenjuju standardni zahtjevi iz odjeljka III.b.2.G.

V.2.3. Ocjena i sertifikovanje

V.2.3.1. Za vakcine koje sadrže nove antigene vakcina kod kojih još ne postoji VAMF podnosilac zahtjeva dostavlja EMA potpunu dokumentaciju zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek, uključujući sve glavne dosjee o antigenu vakcine za svaki pojedinačni antigen vakcine za koji je predviđena upotreba VAMF. EMA obavlja naučnu i tehničku ocjenu svakog VAMF. Pozitivna ocjena rezultira sertifikatom o usklađenosti sa zakonodavstvom Unije za svaki glavni dosije o antigenu vakcine, uz koji se izdaje izvještaj o procjeni. Sertifikat je validan na teritoriji Crne Gore i Evropske unije.

V.2.3.2. Dio V.2.3.1. se primjenjuje i na svaku vakcinu koja se sastoji od nove kombinacije antigena vakcina, bez obzira na to da li je jedan, ili više navedenih antigena vakcina dio vakcine koja je već odobrena u Evropskoj uniji.

V.2.3.3. EMA naučno i tehnički procjenjuje izmjene sadržaja glavnog dosijea o antigenu vakcine za vakcine odobrene u Evropskoj Uniji. Kod pozitivne procjene, EMA izdaje sertifikat o usklađenosti glavnog dosijea o antigenu vakcine sa zakonodavstvom Evropske unije. Sertifikat je validan na teritoriji Crne Gore i Evropske unije.

V.3. Dokumentacija za više sojeva

V.3.1. Za određene imunološke veterinarske lijekove, odstupajući od odredbi dijela 2 odjeljka III.b, se uvodi koncept dokumentacije za više sojeva.

V.3.2. Dokumentacija za više sojeva je dosije koji sadrži odgovarajuće podatke za jedinstvenu i temeljnu naučnu ocjenu različitih mogućnosti sojeva, ili kombinacija sojeva, na osnovu koje se može izdati dozvola za inaktivisane vakcine protiv virusa ili bakterija sa različitim antigenima, kod kojih je potrebna brza ili česta promjena sastava formulacije vakcine, da bi se obezbijedila efikasnost u pogledu epidemiološke situacije na terenu. U odnosu na epidemiološku situaciju za koju je predviđena upotreba vakcine, bilo bi moguće izabrati više sojeva među sojevima koji su uključeni u dokumentaciju, za formulaciju gotovog lijeka.

V.3.3. Svaka dokumentacija za više sojeva je primjenjiva samo na jednu vrstu virusa, rod bakterija ili vektor za određenu bolest; u kontekstu dokumentacije za više sojeva nije moguće odobriti mješavinu različitih virusa koji spadaju u različite familije, rodove, vrste ili bakterije koje pripadaju različitim porodicama, ili rodovima.

V.3.4. Kod novih zahtjeva za dozvolu za lijek uz dokumentaciju za više sojeva, kada za određeni virus/bakteriju/bolest ne postoji odobrena vakcina za više sojeva, EMA mora da potvrdi prihvatljivost pristupa dokumentacije za više sojeva prije predaje zahtjeva.

V.3.5. Dokumentacija za više sojeva dostavlja se u skladu sa odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA.

V.4. Tehnologija platforme za vakcine

V.4.1. Načela

V.4.1.1. Tehnologija platforme za vakcine je skup tehnologija koji imaju zajedničku upotrebu „*backbone*” nosača ili vektora, koji je modifikovan sa različitim antigenom ili grupom antigena, za svaku vakcinu, koja se izводи iz platforme. Ovo između ostalog uključuje platforme na bazi proteina (čestice slične virusima), platforme za DNK vakcine, platforme na bazi informacione RNK, replikone (samoreplikaciona RNK) i virusne i bakterijske vektorske vakcine.

V.4.1.2. Zahtjevi za izdavanje dozvole za stavljanje u promet imunoloških veterinarskih lijekova čija proizvodnja se bazira na tehnologiji platforme za vakcine, se smatra da ispunjavaju uslove za smanjene zahtjeve za podatke. Za prvi lijek proizvođača koji se zasniva na tehnologiji platforme za vakcine, za određenu ciljnu vrstu, je potrebna potpuna dokumentacija. Prilikom predaje prve (potpune) dokumentacije zasnovane na tehnologiji platforme za vakcine, podnosilac zahtjeva istovremeno može da dostavi „glavni dosije o tehnologiji platforme” koji sadrži sve podatke o platformi, za koju postoji razumna naučna sigurnost da se neće mijenjati bez obzira na antigene/gene koji se dodaju platformi. Priroda podataka koje je potrebno uključiti u glavni dokument platformske tehnologije zavisi od vrste platforme.

V.4.1.3. Kada je glavni dosije o tehnologiji platforme sertifikovan, sertifikat se može upotrijebiti za ispunjavanje odgovarajućih zahtjeva za podatke u naknadnim zahtjevima za izdavanje dozvole za lijek na osnovu iste platforme, i namijenjene za istu ciljnu vrstu.

V.4.2. Procjena i sertifikovanje

V.4.2.1. Glavni dosije tehnologije platforme se dostavlja u skladu sa odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA. EMA naučno i tehnički ocjenjuje svaki glavni dosije o tehnologiji platforme. Kod pozitivne procjene svaki glavni dosije o tehnologiji platforme dobija sertifikat o usklađenosti sa zakonodavstvom Evropske unije, uz koji je priložen izvještaj o procjeni. Sertifikat je validan na teritoriji Crne Gore i Evropske unije.

V.4.2.2. EMA naučno i tehnički ocjenjuje izmjene sadržaja glavnog dosijea o tehnologiji platforme za vakcinu odobrenu u Evropskoj uniji.

V.4.2.3. Kod pozitivne procjene EMA izdaje sertifikat o usklađenosti glavnog dosijea o tehnologiji platforme sa zakonodavstvom Evropske unije.

V.5. Odobreni homeopatski veterinarski lijekovi

V.5.1. Kvalitet (Dio 2)

Na dokumentaciju za izdavanje dozvole za homeopatski veterinarski lijek iz člana 229 stav 2 Zakona se odnose odredbe iz dijela 2 odjeljka II.2, sa sljedećim izmjenama.

V.5.2. Terminologija

Latinski naziv za homeopatsku sirovinu (stock), opisanu u dokumentaciji zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek, mora da bude u skladu sa latinskim naslovom u Evropskoj farmakopeji, ili, ako nije u njoj naveden, u službenoj farmakopeji države Evropske unije. Kada je potrebno, navode se tradicionalni nazivi koji se upotrebljavaju u svakoj državi Evropske unije.

V.5.3. Kontrola polaznih materijala

Podaci i dokumenti o polaznim materijalima, odnosno svim materijalima koji se upotrebljavaju, uključujući polazne sirovine i intermedijere do konačnog razblaženja, koje se inkorporira u gotovi odobreni homeopatski veterinarski lijek, a koji su priloženi uz zahtjev, se dopunjuju dodatnim podacima o homeopatskoj sirovini.

Opšti zahtjevi za kvalitet se primjenjuju na sve polazne materijale i sirovine i međufaze proizvodnog procesa do konačnog razblaženja koje se inkorporira u gotovi homeopatski lijek. Ako je prisutna toksična komponenta, treba je po mogućnosti kontrolisati u konačnom razređenju. Ako ovo nije moguće zbog visokog razređenja, toksična komponenta se obično kontroliše u ranijoj fazi. U potpunosti se opisuje svaka faza proizvodnog procesa, od polaznih materijala do konačnog razređenja koje se inkorporira u gotov lijek.

Kada se upotrebljavaju razređenja, navedeni koraci razređivanja se odvijaju u skladu sa homeopatskim metodama proizvodnje utvrđenim u odgovarajućoj monografiji Evropske farmakopeje ili, ako nisu u njoj navedeni, u službenoj farmakopeji države Evropske unije.

V.5.4. Kontrolna ispitivanja gotovog lijeka

Na gotove homeopatske veterinarske lijekove se primjenjuju opšti zahtjevi za kvalitet. Podnosilac zahtjeva mora da opravda svaki izuzetak.

Potrebno je sprovesti identifikaciju i određivanje sadržaja svih toksikološki značajnih sastojaka. Ako je opravdano da identifikacija i/ili određivanje sadržaja svih toksikološki značajnih sastojaka nije moguća, na primjer zbog njihovog razblaženja u gotovom lijeku, kvalitet se dokazuje potpunom validacijom procesa proizvodnje i procesa razblaženja.

V.5.5. Ispitivanja stabilnosti

Potrebno je dokazati stabilnost gotovog lijeka. Podaci o stabilnosti homeopatskih sirovina se obično mogu prenijeti na razblaženja/potencijacije dobijene iz sirovine. Ako identifikacija ili analiza aktivne supstance nije moguća zbog stepena razblaženja, mogu se uzeti u obzir podaci o stabilnosti farmaceutskeg oblika.

V.5.6. Dokumentacija o bezbjednosti (dio 3)

Dio 3 se odnosi se homeopatske veterinarske lijekove iz člana 26 zakona sa sljedećim specifikacijama, ne dovodeći u pitanje odredbe Uredbe Komisije (EU) br 37/2010 o farmakološki aktivnim supstancama i njihovoj klasifikaciji u odnosu na MRL u hrani životinjskog porijekla.

Ako je bilo koja informacija izostavljena, to se obrazlaže, na primjer, dostavlja se obrazloženje zbog čega je moguće odobriti prikaz prihvatljivog nivoa bezbjednosti, iako neke studije nedostaju.

SKRAĆENICE

Pri upotrebi skraćenica u skladu sa članom 18 ovog pravilnika, piktogrami uključeni u ovaj Prilog upotrebljavaju se kao zamjena za put primjene na obilježavanju unutrašnjeg pakovanja ili spoljašnjeg pakiranja veterinarskih lijekova:

Put primjene	Skraćenica
Intramuskularno	i.m.
Intravenski	i.v.
Subkutano	s.c.

PIKTOGRAMI

Pri upotrebi piktograma u skladu sa članom 18 ovog pravilnika, piktogrami uključeni u ovaj Prilog upotrebljavaju se kao zamjena za sljedeće podatke na obilježavanju unutrašnjeg pakovanja ili spoljašnjeg pakiranja veterinarskih lijekova:

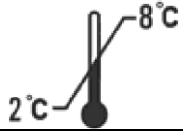
DIO 1.***Ciljne vrste***

Ciljna vrsta	Piktogram
Svinja	
Konj	
Patka	
Govedo	
Koza	
Riba	
Ovca	

Pas	
Kokoška	
Zec	
Čurka	
Guska	
Mačka	
Lisica	
Kamila	
Golub	
Slon	
Morsko prase	

Zmija	
Papagaj	
Fazan	
Pčela	
Ukrasna ptica	

DIO 2.
Uslovi čuvanja

Mjere čuvanja	Piktogram
Čuvati u frižderu	

VARIJACIJE KOJE NE ZAHTIJEVAJU PROCJENU

	Varijacija	Zahtjevi Zahtjevi navedeni u redu za glavni odjeljak se odnose na svaki pododjeljak tog odjeljka. Dodatni zahtjev naveden u pododjeljku treba čitati zajedno sa zahtjevima u glavnom odjeljku	
Broj		Uslov	Potrebna dokumentacija
A.	Administrativne promjene		
1	Izmjena naziva ili adrese:		
a)	nosioca dozvole za lijek	Nosilac dozvole za lijek ostaje isti pravni subjekt. Nosilac dozvole za lijek je već uključen u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama.	
b)	proizvođača ili dobavljača aktivne supstance, polaznog materijala, reagensa ili intermedijera koji se koriste u proizvodnji aktivne supstance ili mjesta ispitivanja radi kontrole kvaliteta (ako je navedeno u dokumentaciji) kada Sertifikat o usklađenosti (<i>Certificate of Suitability, CEP</i>) sa monografijom Evropske farmakopeje (<i>Ph. Eur.</i>) nije dio odobrene dokumentacije	Mjesto proizvodnje ili mjesto kontrole kvaliteta i svi proizvodni postupci ostaju isti. Proizvođač ili dobavljač je već uključen u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama (ne primjenjuje se na proizvođača/ dobavljača polaznog materijala ili reagensa).	
c)	nosioca dozvole za glavni dosije o aktivnoj supstanci (<i>Active Substance Master File Holder, ASMF holder</i>)	Mjesto proizvodnje i svi proizvodni postupci ostaju isti.	Ažurirano pismo pristupa (Letter of access) ASMF

		Nosilac ASMF je već uključen u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama.	
d)	proizvođača pomoćne supstance (kada je naveden u dokumentaciji)	Mjesto proizvodnje i svi proizvodni postupci ostaju isti.	
e)	proizvođača ili uvoznika gotovog lijeka (uključujući mjesta puštanja serije lijeka u promet ili kontrole kvaliteta)	Mjesto proizvodnje ili mjesto kontrole kvaliteta u svi proizvodni postupci ostaju isti. Proizvođač ili dobavljač je već je uključen u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije i kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama.	
2	Izmjena (novog) naziva veterinarskog lijeka	Provjera prihvatljivosti novog naziva od strane EMA ili nacionalne nadležne institucije, u zavisnosti od vrste postupka, je završena i rezultat je pozitivan.	
3	Izmjena naziva aktivne supstance ili pomoćne supstance	Aktivna supstanca ostaje ista. Za veterinarske lijekove za vrste životinja koje se koriste za proizvodnju hrane je prije sprovođenja ove izmjene promijenjen unos za tu aktivnu supstancu u Regulativi 470/2009	
4	Izmjena ATCvet koda	Promjena se uvodi tek nakon izmjene ATCvet koda.	
B.	Izmjena dijela dokumentacije o kvalitetu		
1	Izmjena naziva ili adrese dobavljača komponente pakovnog materijala ili medicinskog sredstva za gotov lijek (ako je navedeno u dosijeu)	Dobavljač je već uključen u informacione sisteme EU i kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama. Mjesto proizvodnje ostaje isto.	

2	Promjena nomenklature ² materijala za unutrašnje pakovanje gotovog lijeka	Promjena se uvodi tek nakon izmjene naziva pakovanja u bazi standardnih termina na internet strani EDQM	
3	Ukidanje		Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije.
a)	mjesta proizvodnje aktivne supstance, intermedijera ili gotovog lijeka, mjesta pakovanja, proizvođača odgovornog za uvoz, proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet, mjesta gdje se vrši kontrola serije ili dobavljača (1) polaznog materijala za aktivnu supstancu, (2) reagensa ili (3) pomoćne supstance (kada je naveden u dokumentaciji)	Ukidanje se ne vrši zbog značajnih nedostataka u proizvodnji. Ostaje najmanje jedno odobreno mjesto ili proizvođač, koji obavlja istu funkciju kao i uklonjeno mjesto ili proizvođač. Ostaje najmanje jedno mjesto ili proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet u EU ili EEA	
b)	procesa proizvodnje za aktivnu supstancu ili gotov lijek, uključujući i intermedijer koji se koristi u proizvodnji gotovog lijeka, kada je odobrena alternativa	Gotov lijek, aktivna supstanca, intermedijer ili materijali koji se koriste u proizvodnji gotovog lijeka i dalje su u skladu sa odobrenim specifikacijama. Ukidanje se ne vrši zbog značajnih nedostataka u proizvodnji.	
c)	beznačajnog testa procesne kontrole tokom proizvodnje aktivne supstance (npr. ukidanje zastarjelog testa procesne kontrole)	Izmjena nije povezana sa obavezom ili neočekivanim događajem u toku proizvodnje. Promjena se ne odnosi na kritičnu procesnu kontrolu i ne utiče na identitet, kvalitet, čistoću, jačinu ili fizičke osobine aktivne	Uporedna tabela prethodnog i novog testa procesne kontrole.

² Prema standardnim terminima EDQM, sistem naziva i termina koje je EDQM objavio za zahtjeve za izdavanje dozvole za stavljanje u promet

		supstance, intermedijera ili reagensa koji se koristi u proizvodnji aktivne supstance.	
d)	beznačajnog parametra specifikacije (npr. ukidanje zastarjelog parametra) - aktivne supstance - polaznog materijala - intermedijera ili reagensa koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance	Izmjena nije povezana sa obavezom ili neočekivanim događajem u toku proizvodnje. Promjena se ne odnosi na kritični parameta specifikacije i ne utiče na identitet, kvalitet, čistoću, jačinu ili fizičke osobine aktivne supstance, intermedijera ili reagensa koji se koriste u proizvodnji aktivne supstance.	Uporedna tabela prethodne i nove specifikacije.
e)	postupka ispitivanja - za aktivnu supstancu ili polazni materijal, reagens ili intermedijer - za unutrašnje pakovanje aktivne supstance - za pomoćnu supstancu ili gotov lijek - za unutrašnje pakovanje gotovog lijeka	Alternativni postupak ispitivanja je već odobrio nadležni organ ili EMA i taj postupak ispitivanja nije bio dodat postupkom prijave varijacije u skladu sa članom 247 Zakona.	
f)	jednog od odobrenih pakovanja balka ili gotovog lijeka (uključujući pakovanje aktivne supstance) ili unutrašnjeg pakovanja gotovog lijeka koje ne dovodi do potpunog ukidanja jačine ili farmaceutskog oblika lijeka	Ako je primjenljivo, preostala pakovanja odgovaraju uputstvu za doziranje i trajanje liječenja navedenom u sažetku karakteristika lijeka	

g)	beznačajnog parametra specifikacije (npr. ukidanje zastarjelog parametra) u parametrima ili graničnim vrijednostima specifikacije unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance ili gotovog lijeka	Izmjena nije povezana sa obavezom ili neočekivanim događajem u toku proizvodnje unutrašnjeg pakovanja i čuvanja aktivne supstance ili gotovog lijeka. Izmjena se ne odnosi na kritični parametar i ne može da utiče na identitet ili kvalitet unutrašnjeg pakovanja.	Uporedna tabela prethodne i nove specifikacije.
h)	odobrenog protokola za upravljanje izmjenama vezanim za aktivnu supstancu ili gotov lijek	Izmjena nije posljedica neočekivanog događaja ili rezultata van specifikacije tokom izvođenja izmjene opisane u protokolu.	
i)	komponente ili komponenti sistema arome ili boje	Promjena ne može uticati na identitet, jačinu, kvalitet, čistoću, potencu, bezbjednost ili efektivnost gotovog lijeka. Kod veterinarskih lijekova za oralnu primjenu, promjena ne utiče na unos kod ciljnih vrsta životinja. Ne mijenjaju se funkcionalna svojstva farmaceutskog oblika, npr. vrijeme raspadanja, profil disolucije. Svako manje prilagođavanje formulacije kako bi se održala ukupna masa je izvedena sa pomoćnom supstancom koja trenutno predstavlja veći dio formulacije gotovog lijeka. Započete su studije stabilnosti u skladu sa uslovima utvrđenim u odgovarajućim smjernicama tijela za međunarodnu saradnju u usklađivanju tehničkih zahtjeva za registraciju veterinarskih lijekova (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products ICH/VICH), Evropskoj farmakopeji itd. (sa navođenjem brojeva serija) i bili su ocijenjeni odgovarajući parametri stabilnosti na najmanje dvije pilot serije ili industrijske serije, podnosiocu zahtjeva su bili na raspolaganju zadovoljavajući podaci o stabilnosti za najmanje tri mjeseca, a profil stabilnosti je sličan trenutno registrovanom profilu. Dato je uvjerenje da će navedene studije biti	

		dovršene i da će podaci da budu odmah dostavljeni nadležnom organu (zajedno sa predloženim mjerama) ako budu van specifikacija ili potencijalno van specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe. Osim toga, po potrebi se sprovodi ispitivanje fotostabilnosti.	
j)	rastvarača ili razblaživača iz pakovanja	Farmaceutski oblik ostaje nepromijenjen. Postoji odgovarajući alternativni način za dobijanje rastvarača ili razblaživača koji se zahtijeva za bezbjednu i efikasnu upotrebu.	
k)	beznačajnog testa procesne kontrole (npr. brisanje zastarjelog parametra) tokom proizvodnje gotovog lijeka	Izmjena nije povezana sa obavezom ili neočekivanim događajem u toku proizvodnje. Promjena se ne odnosi na kritičan parametar i ne može uticati na identitet, kvalitet, čistoću, jačinu i fizičke osobine gotovog lijeka ili polaznog materijala, intermedijera ili reagensa koji se upotrebljava u procesu proizvodnje gotovog lijeka.	Uporedna tabela bivših i novih testova procesne kontrole i granične vrijednosti.
l)	podataka o učestalosti ispitivanja pomoćne supstance ili aktivne supstance ili unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance ili gotovog lijeka koje sprovodi proizvođač gotovog lijeka, kada je to navedeno u dokumentaciji		
m)	beznačajnog parametra specifikacije (npr. brisanje zastarjelog parametra) u parametrima ili graničnim vrijednostima specifikacije pomoćne supstance	Izmjena nije povezana sa obavezom ili neočekivanim događajem u toku proizvodnje. Izmjena se ne odnosi na kritičan parametar i ne može uticati na identitet, kvalitet, čistoću, potencu i fizičke osobine pomoćne supstance	Uporedna tabela prethodnih i novih parametara ili graničnih vrijednosti specifikacije
n)	beznačajnog parametra specifikacije (npr. ukidanje zastarjelog parametra kao što je miris ili ukus ili test	Izmjena nije povezana sa neočekivanim događajem u toku proizvodnje. Izmjena se ne odnosi na kritičan parametar i ne može uticati na identitet, kvalitet, čistoću, potencu ili fizičke osobine gotovog lijeka.	Uporedna tabela prethodnih i novih parametara ili graničnih vrijednosti specifikacije

	identifikacije za boju ili pojačivač ukusa) u parametrima ili graničnim vrijednostima specifikacije gotovog lijeka		
o)	sredstva za doziranje ili primjenu lijeka	Izmjena ne utiče na isporuku, upotrebu i bezbjednost gotovog lijeka.	
p)	beznačajnog parametra specifikacije (npr. ukidanje zastarjelog parametra) sredstva za doziranje ili primjenu lijeka	Izmjena nije povezana sa obavezom ili neočekivanim događajem u toku proizvodnje. Promjena se ne odnosi na kritični parametar i ne može uticati na identitet ili kvalitet sredstva za doziranje ili primjenu lijeka.	Uporedni tabelarni prikaz prethodnih i novih specifikacija
q)	postupka ispitivanja sredstva za doziranje ili primjenu lijeka	Alternativni postupak ispitivanja je već odobrila nacionalna nadležna institucija ili EMA.	
r)	veliĉine pakovanja gotovog lijeka	Preostale veliĉine pakovanja su u skladu sa preporuĉenim doziranjem i trajanjem lijeĉenja koje je odobreno u saŹetku karakteristika lijeka	
s)	dobavljaĉa komponenti pakovnog materijala ili medicinskog sredstva (kada je naveden u dokumentaciji)	Izmjena ne ukljuĉuje brisanje pakovnog materijala ili ureĉaja	
t)	Sertifikata o usklaĉenosti sa monografijom Ph. Eur. (Ph. Eur. CEP) - za aktivnu supstancu - za polazni materijal, reagens ili intermedijer koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance - za pomoćnu supstancu	U dokumentaciji ostaje najmanje jedan proizvoĉaĉ za istu supstancu	
u)	Sertifikata o usklaĉenosti sa monografijom Ph. Eur. za	U dokumentaciji ostaje najmanje jedan proizvoĉaĉ za istu supstancu	

	transmisivnu spongioformnu encefalopatiju (Ph. Eur. TSE CEP) - za aktivnu supstancu - za polazni materijal, reagens ili intermedijer aktivne supstance - za pomoćnu supstancu		
v)	farmaceutskog oblika ili jačine ³	Preostali oblik(e) ili jačina(e) su prikladni da se omogući tačno doziranje lijeka i trajanje liječenja bez upotrebe više pakovanja/ prezentacija (npr. nekoliko pipeta ili tableta) ili upotrebe neodobrenih podijeljenih doza (npr. polovina tableta koje nisu odobrene).	
4	Izmjena proizvođača polaznog materijala, reagensa ili intermedijera upotrijebljenog u proizvodnom procesu aktivne supstance ili izmjena proizvođača aktivne supstance kada Sertifikat o usklađenosti sa monografijom Ph. Eur. (Ph. Eur. CEP) nije dio odobrene dokumentacije:		Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije
a)	Izmjena proizvođača aktivne supstance (uključujući odgovarajuća mjesta ispitivanja radi kontrole kvaliteta) koji je dio iste	Izmjena se ne primjenjuje na sterilnu aktivnu supstancu ili biološku ili imunološku supstancu. Novi proizvođač je već uključen u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama.	Po potrebi se dostavljaju podaci o TSE. Podaci o analizi serija za najmanje dvije serije.

³ Kada određeni farmaceutski oblik ili jačina ima pojedinačnu dozvolu za lijek koja je odvojena od dozvole za lijek za druge farmaceutske oblike ili jačine istog lijeka, brisanje te dozvole ne predstavlja varijaciju, već povlačenje dozvole za lijek.

	farmaceutske grupe kao trenutno odobreni proizvođač	Specifikacije za polazne materijale i reagense (uključujući procesnu kontrolu, metode analize svih materijala) su jednake sa već odobrenim specifikacijama. Specifikacije za intermedijere i aktivnu(e) supstancu(e) (uključujući procesnu kontrolu, metode analize svih materijala), metod pripreme (uključujući veličinu serije) i detaljan put sinteze su identične već odobrenim specifikacijama. Kada se u procesu upotrebljavaju materijali ljudskog ili životinjskog porijekla, proizvođač nema ni jednog novog dobavljača za kojeg je potrebna ocjena virusne bezbjednosti ili usklađenosti sa postojećom Smjernicom o smanjenju rizika od prenosa uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije ljekovima za primjenu u humanoj i veterinarskoj medicini.	Izjava odgovornog lica (QP).
b)	Izmjene koje se tiču kontrole kvaliteta aktivne supstance: zamjena ili dodavanje mjesta na kojem se vrši kontrola serije ili ispitivanje aktivne supstance	Izmjena se ne primjenjuje na sterilnu aktivnu supstancu ili biološku ili imunološku supstancu. Novi proizvođač ili mjesto je već uključeno u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama. Prenos metode sa starog na novo mjesto je bio uspješno sproveden.	
c)	Uvođenje novog mjesta mikronizacije aktivne supstance	Izmjena se ne primjenjuje na sterilnu aktivnu supstancu ili biološku ili imunološku supstancu. Novi proizvođač ili mjesto je već uključeno u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama. Promjena ne izaziva neželjenu promjenu fizičko-hemijskih osobina. Specifikacija veličine čestica za aktivnu supstancu i odgovarajuća analitička metoda ostaju iste.	Podaci o analizi serije za najmanje dvije uporedne serije (najmanje veličine pilot serije). Izjava odgovornog lica (QP).
d)	Novo mjesto čuvanja glavne banke ćelija (<i>Master Cell Bank</i>) ili radnih banki ćelija (<i>Working Cell Banks</i>)	Uslovi čuvanja, rok upotrebe i specifikacija se ne mijenjaju. Novo mjesto je već uključeno u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama.	
5	Skraćenje perioda ponovnog testiranja (<i>re-test</i>)	Promjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje ili zbog zabrinutosti za stabilnost.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije, uključujući

	<i>period</i>) ili perioda čuvanja kada Ph. Eur. CEP koji pokriva re-test period nije dio odobrene dokumentacije		specifikaciju i potvrdu stabilnosti, ako je potrebno.
6	Uvođenje strožijih uslova čuvanja	Promjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje ili zbog zabrinutosti za stabilnost.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije, uključujući specifikaciju i potvrdu stabilnosti, ako je potrebno.
a)	Referentnog standarda (ako je navedeno u dokumentaciji)		
b)	Aktivne supstance		
7	Izmjena odobrenog protokola o ispitivanju stabilnosti za aktivnu supstancu (uključujući polazni materijal ili reagens ili intermedijer)	Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje ili zbog zabrinutosti za stabilnost. Izmjena ne utiče na identitet, jačinu, kvalitet, čistoću, potencu ili fizičke osobine aktivne supstance.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije, uključujući rezultate odgovarajućih studija stabilnosti u realnom vremenu.
8	Implementacija izmjena predviđenih u odobrenom protokolu za upravljanje izmjenama (<i>Change management protocol, CMP</i>) za aktivnu supstancu	Izmjena je u skladu sa odobrenim protokolom za upravljanje izmjenama, a rezultati sprovedenih ispitivanja pokazuju da su ispunjeni prethodno definisani kriterijumi prihvatljivosti navedeni u protokolu. Za implementaciju izmjene nisu potrebni dodatni podaci za protokol za upravljanje izmjenama.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije
9	Izmjena veličine serije (uključujući opseg veličine serije) aktivne supstance ili intermedijera koji se koriste u procesu proizvodnje aktivne supstance	Izmjena se ne primjenjuje na biološku ili imunološku supstancu. Izmjena ne utiče negativno na ponovljivost procesa. Izmjene u proizvodnim metodama su samo izmjene koje su potrebne radi povećanja ili smanjenja serije, npr. upotreba opreme različite veličine.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije. Rezultati ispitivanja za najmanje dvije serije u skladu sa specifikacijama za predloženu veličinu serije.

a)	Povećanje veličine serije do 10 puta u odnosu na trenutno odobrenu veličinu serije	Izmjena se ne primenjuje na sterilnu aktivnu supstancu. Aktivna supstanca i svi intermedijeri, reagensi, katalizatori ili rastvarači su i dalje u skladu sa odobrenim specifikacijama.	
b)	Smanjenje veličine serije do 10 puta	Izmjena nije posljedica neočekivanog događaja u toku proizvodnje ili zabrinutosti zbog stabilnosti	
c)	Povećanje veličine serije više od 10 puta u odnosu na trenutno odobrenu veličinu serije	Izmjena se ne primenjuje na sterilnu aktivnu supstancu. Intermedijeri, reagensi, katalizatori ili rastvarači koji se koriste u procesu ostaju isti. Aktivna supstanca i svi intermedijeri, reagensi, katalizatori ili rastvarači su i dalje u skladu sa odobrenim specifikacijama. Izmjena ne izaziva neželjenu promjenu kvalitativnog i kvantitativnog profila nečistoća, jačine ili fizčko-hemijskih osobina aktivne supstance. Izmjena se ne odnosi na zaštićeni dio ASMF.	
10	Izmjene u testovima procesne kontrole ili graničnim vrijednostima koje se odnose na proces proizvodnje aktivne supstance	Izmjena nije posljedica obaveze utvrđene na osnovu prethodnih ocjena da se preispitaju granične vrijednosti specifikacije. Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje, npr. nova nekvalifikovana nečistoća; promjena graničnih vrijednosti za ukupne nečistoće.	
a)	Sužavanje graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	Izmjena je u okviru trenutno odobrenih graničnih vrijednosti. Postupak ispitivanja ostaje isti ili su promjene u postupku ispitivanja manje.	
b)	Dodavanje novih testova i graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	Ni jedna nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na nov način. Nova metoda ispitivanja nije biološka, imunološka ili imunohemijska metoda, niti metoda u kojoj se upotrebljava biološki reagens za biološku aktivnu supstancu, osim ako je ta metoda standardna farmakopejska mikrobiološka metoda.	

11	Izmjena parametara ili graničnih vrijednosti specifikacije za aktivnu supstancu, polazni materijal, intermedijer ili reagens koji se koriste u procesu proizvodnje aktivne supstance ili unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance:	Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje ili skladištenja (npr. nova nekvalifikovana nečistoća ili izmjena ukupnih nečistoća). Izmjena nije posljedica mogućih obaveza iz prethodnih procjena da se preispitaju granične vrijednosti specifikacije (npr. obaveze iz postupka za izdavanje dozvole za lijek ili postupka za odobrenje varijacije u skladu sa članom 248 stav 1 zakona i članom 31 pravilnika), osim ako je bila prethodno procijenjena i dogovorena u okviru daljih mjera u prethodnom postupku u skladu sa zakonom.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije. Uporedna tabela prethodnih i novih parametara i graničnih vrijednosti specifikacije.
a)	Sužavanje graničnih vrijednosti specifikacije za aktivnu supstancu, polazni materijal, intermedijer ili reagens koji se koriste u procesu proizvodnje aktivne supstance za sve veterinarske lijekove, uključujući lijekove koji su pod nadzorom službenog kontrolnog tijela za puštanje serije u promet (<i>Official Control Authority Batch Release, OCABR</i>)	Postupak ispitivanja ostaje isti ili su promjene u postupku ispitivanja manje. Izmjena je u okviru trenutno odobrenih graničnih vrijednosti.	
c)	Sužavanje graničnih vrijednosti specifikacije unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance	Postupak ispitivanja ostaje isti ili su promjene u postupku ispitivanja manje.	
d)	Dodavanje novog parametra specifikacije sa odgovarajućom metodom ispitivanja za aktivnu supstancu, polazni materijal,	Nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način. Nova metoda ispitivanja nije biološka, imunološka ili imunohemijska metoda, ili metoda u kojoj se upotrebljava biološki reagens za	Podaci o svim novim analitičkim metodama i validacionim podacima, kada je potrebno.

	intermedijer ili reagens koji se koriste u procesu proizvodnje aktivne supstance	biološku aktivnu supstancu, osim ako je ta metoda standardna farmakopejska mikrobiološka metoda. Izmjena se ne odnosi na genotoksičnu nečistoću. Ako uključuje konačnu aktivnu supstancu, osim za rezidualne rastvarače koji moraju da budu u skladu sa graničnim vrijednostima ICH/VICH, svaka nova kontrola nečistoće mora da bude u skladu sa Evropskom farmakopejom ili nacionalnom farmakopejom zemlje Evropske unije.	Podaci o analizi serije za dvije proizvodne serije (tri proizvodne serije za biološke lijekove, osim ako je drugačije opravdano) odgovarajuće aktivne supstance za sve parametre specifikacije. Uporedni podaci o profilu disolucije za gotov lijek na najmanje jednoj pilot seriji koja sadrži aktivnu supstancu koja je u skladu sa trenutnom i predloženom specifikacijom, ako je potrebno. Za biljne veterinarske lijekove mogu biti prihvatljivi uporedni podaci o raspadljivosti. Obrazloženje nosioca dozvole za lijek ili nosioca glavnog dosijea o aktivnoj supstanci (ASMF) za novi parametar specifikacije i granične vrijednosti.
e)	Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju, sa odgovarajućom metodom ispitivanja za unutrašnje pakovanje aktivne supstance	Nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način.	Podaci o svim novim analitičkim metodama i validacionim podacima, kada je potrebno. Podaci o analizi serije za dvije proizvodne serije unutrašnjeg pakovanja za sve parametre specifikacije.

			Obrazloženje nosioca dozvole za lijek ili nosioca glavnog dosijea o aktivnoj supstanci (ASMF) za novi parametar specifikacije i granične vrijednosti.
12	Manje izmjene		
a)	Odobrenog postupka ispitivanja - za aktivnu supstancu ili polazni materijal, reagens ili intermedijer koji se koristi u proizvodnom procesu aktivne supstance - za gotov lijek - za pomoćnu supstancu	Metoda ispitivanja nije biološka, imunološka ili imunohemijska metoda niti metoda u kojoj se upotrebljava biološki reagens (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode). Odgovarajuće validacione studije su bile sprovedene u skladu sa odgovarajućim smjernicama, i pokazale da je ažurirani postupak ispitivanja barem ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja. Granične vrijednosti za ukupne nečistoće ostaju nepromijenjene; nisu otkrivene nove nekvalifikovane nečistoće. Metoda analize ostaje ista (npr. promijenjena je dužina kolone ili temperatura, ali nije drugačija vrsta kolone ili metoda).	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije, uključujući opis analitičke metode, sažetak validacionih podataka i revidirane specifikacije za nečistoće (ako je primjenljivo). Rezultati uporedne validacije ili, ako je opravdano, rezultati uporedne analize koji pokazuju da su trenutno i predloženo ispitivanje ekvivalentni.
b)	Odobrenog postupka ispitivanja - za unutrašnje pakovanje aktivne supstance ili gotovog lijeka	Odgovarajuće validacione studije su bile sprovedene u skladu sa odgovarajućim smjernicama, i pokazale da je ažurirani postupak ispitivanja barem ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja. Metoda analize ostaje ista (npr. promijenjena je dužina kolone ili temperatura, ali nije drugačija vrsta kolone ili metoda). Nijedna nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije, uključujući opis analitičke metode, sažetak validacionih podataka. Rezultati uporedne validacije ili, ako je opravdano, rezultati uporedne analize koji pokazuju da su trenutno i predloženo ispitivanje ekvivalentni.
c)	Odobrenog postupka ispitivanja u testovima procesne kontrole	Metoda ispitivanja nije biološka, imunološka ili imunohemijska metoda niti metoda u kojoj se upotrebljava biološki reagens za biološku aktivnu supstancu.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije

	- za aktivnu supstancu - za gotov lijek	Odgovarajuće validacione studije su bile sprovedene u skladu sa odgovarajućim smjernicama, i pokazale da je ažurirani postupak ispitivanja barem ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja. Nema izmjena graničnih vrijednosti za ukupnu nečistoću, niti su otkrivene nove nekvalifikovane nečistoće. Metoda analize ostaje ista (npr. promijenjena je dužina kolone ili temperatura, ali nije drugačija vrsta kolone ili metoda).	
d)	Procesa proizvodnje aktivne supstance	Izmjena se ne primjenjuje na biološku ili imunološku aktivnu supstancu. Izmjenom se ne mijenja geografsko porijeklo, put proizvodnje i proizvodnja za biljni veterinarski lijek. Izmjena ne izaziva neželjenu promjenu kvalitativnog i kvantitativnog profila nečistoće ili fizičko-hemijskih svojstava. Put sinteze ostaje isti, tj. intermedijeri ostaju isti, u procesu se ne upotrebljavaju novi reagensi, katalizatori ili rastvarači. Specifikacije aktivne supstance ili intermedijera ostaju nepromijenjene. Izmjena se ne odnosi na zatvoreni dio ASMF.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije. Podaci o analizi serije (u obliku uporedne tabele) za najmanje dvije serije (najmanje veličine pilot serije) proizvedene u skladu sa trenutno odobrenim i predloženim postupkom.
e)	U sintezi ili prinosu (<i>recovery</i>) nefarmakopejske pomoćne supstance (ukoliko je opisano u dosijeu) ili nove pomoćne supstance	Ekscipijensi i svi intermedijeri, reagensi, katalizatori, rastvarači ili procesna kontrola su i dalje u skladu sa odobrenim specifikacijama (npr. kvalitativni i kvantitativni profil nečistoća). Adjuvansi i konzervansi su isključeni iz područja primjene ovog unosa. Putevi sinteze i specifikacije ostaju isti i ne mijenjaju se fizičko-hemijske osobine.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije za podatke o seriji, uporedni podaci i specifikacija, ako je potrebno.
f)	Raspona procesnih graničnih vrijednosti za gotov lijek	Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje ili zabrinutosti zbog stabilnosti. Izmjena se odnosi na procesnu kontrolu, koja je takođe dio specifikacije za gotov lijek pri puštanju u promet, a novi raspon procesnih graničnih vrijednosti je u okviru odobrene granične vrijednosti za puštanje u promet.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije. Uporedna tabela prethodnih i novih procesnih graničnih vrijednosti.
g)	Odobrenog protokola za upravljanje izmjenama	Intermedijeri, reagensi, katalizatori ili rastvarači koji se koriste u procesu ostaju isti. Aktivna supstanca i svi intermedijeri, reagensi,	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije.

	aktivne supstance koje ne mijenjaju strategiju definisanu u protokolu	katalizatori ili rastvarači su i dalje u skladu sa odobrenim specifikacijama. Nema neželjenih izmjena kvalitativnog i kvantitativnog profila nečistoća ili fizičko-hemijskih karakteristika. Izmjena se ne odnosi na zatvoreni dio ASMF. Izmjene su u okviru trenutno odobrenih graničnih vrijednosti. Kod bioloških veterinarskih lijekova je promjena moguća samo ako se ne zahtijeva uporedivost. Izmjene geografskog porijekla, puta proizvodnje ili proizvodnje biljne supstance ili biljnog pripravka biljnog veterinarskog lijeka se isključuju.	
h)	Proizvodne opreme (ako je opisano u dosijeu) uključujući procese koji su vezani za opremu	Izmjena ne dovodi do izmjena u proizvodnom procesu ili kvalitetu proizvoda.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije.
i)	Odobrenog postupka ispitivanja sredstva za odmjeravanje ili primjenu lijeka	Odgovarajuće validacione studije su bile sprovedene u skladu sa odgovarajućim smjernicama i pokazuju da je ažurirani postupak ispitivanja barem ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja. Metoda analize ostaje ista.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije sa opisom analitičke metode i sažetak validacionih podataka. Rezultati uporedne validacije ili, ako je opravdano, rezultati uporedne analize koji pokazuju da su sadašnje i predloženo ispitivanje ekvivalentni.
j)	Procesa proizvodnje gotovog lijeka, uključujući intermedijer koji se upotrebljava u proizvodnji gotovog lijeka	Promjena se odnosi samo na čvrsti oralni farmaceutski oblik/ oralni rastvor sa trenutnim oslobađanjem, a predmetni veterinarski lijek nije biološki/ imunološki ili biljni veterinarski lijek. Faze proizvodnje ostaju iste. Gotovi lijek / međuproizvodi / materijali koji se upotrebljavaju u proizvodnji gotovog lijeka su i dalje u skladu sa odobrenim specifikacijama. Nema neželjenih promjena kvalitativnog i kvantitativnog profila nečistoća ili fizičko-hemijskih svojstava. Novi postupak dovodi do identičnog lijeka u svim aspektima kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti. Započete su	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije. Za čvrsti farmaceutski oblik: podaci o profilu disolucije za jednu reprezentativnu proizvodnu seriju i uporedni podaci za tri zadnje serije iz prethodnog procesa; podaci o sljedeće dvije cijele proizvodne

		odgovarajuće studije stabilnosti u skladu sa odgovarajućim smjernicama na najmanje jednoj pilot seriji ili industrijskoj seriji, a podnosiocu zahtjeva su na raspolaganju podaci o stabilnosti za najmanje tri mjeseca.	serije su dostupni na zahtjev ili se o njima izvještava (zajedno sa predloženim mjerama), ako su van specifikacije. Obrazloženje za nedostavljanje nove studije bioekvivalencije u skladu sa odgovarajućim smjernicama o Biološkoj raspoloživosti/ bioekvivalenciji. Podaci o analizi serije (u obliku uporedne tabele) za najmanje jednu seriju proizvedenu u skladu sa trenutno odobrenim i predloženim postupkom.
13	Izmjena postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje)	Aktivna supstanca/ gotov lijek nije biološki ili imunološki. Odgovarajuće validacione studije su bile sprovedene u skladu sa odgovarajućim smjernicama i pokazuju da je ažurirani postupak ispitivanja barem ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja. Nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije i uporedni podaci o validaciji, ako je potrebno. U nedostatku uporednih validacionih studija ili, ako je to opravdano, rezultata uporedne analize koji pokazuju da su trenutno i predloženo ispitivanje ekvivalentni. Ovaj zahtjev se ne primjenjuje ako je dodat novi postupak ispitivanja.
a)	Za reagens koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance ali ne utiče	Granične vrijednosti za ukupnu nečistoću ostaju nepromijenjene, niti su otkrivene nove nekvalifikovane nečistoće.	

	značajno na ukupni kvalitet aktivne supstance	Metoda analize ostaje ista (npr. promijenjena je dužina kolone ili temperatura, ali nije drugačija vrsta kolone ili metoda).	
b)	Za unutrašnje pakovanje aktivne supstance		
14	Izmjena kvalitativnog ili kvantitativnog sastava unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance	Sterilne, tečne, biološke ili imunološke aktivne supstance se isključuju. Novi materijal za pakovanje je barem ekvivalentan odobrenom materijalu u odnosu na odgovarajuće osobine. Započete su studije stabilnosti u skladu sa uslovima VICH i bili su ocijenjeni odgovarajući parametri stabilnosti na najmanje dvije pilot serije ili industrijske serije, a podnosilac zahtjeva raspolaže zadovoljavajućim podacima o stabilnosti za period od najmanje tri mjeseca. Međutim, ako je novo pakovanje otpornije od postojećeg pakovanja, podaci o stabilnosti za tri mjeseca ne moraju da budu dostupni. Navedene studije moraju da budu dovršene, a podaci da budu odmah dostavljeni nadležnom organu (zajedno sa predloženim mjerama) ako budu van specifikacija ili potencijalno van specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe/ perioda ponovnog testiranja (<i>re-test period</i>).	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije. Odgovarajući podaci o novom pakovanju (npr. uporedni podaci o permeabilnosti, npr. za O₂, CO₂, vlagu), uključujući potvrdu da je materijal u skladu sa odgovarajućim zahtjevima farmakopeje ili zakonodavstvom Evropske Unije o plastičnim materijalima i predmetima u kontaktu sa hranom. Kada je potrebno, dostavlja se dokaz da ne dolazi do interakcije između sadržaja i materijala za pakovanje (npr. nema migracije komponenti predloženog materijala u sadržaj niti ekstrakcije sastojaka lijeka u pakovanje). Uporedna tabela prethodnih i novih specifikacija za unutrašnje pakovanje, podataka o permeabilnosti i podataka o interakcijama, kada je potrebno.

15	Dodavanje ili izmjena kalendarskog pakovanja za veličinu pakovanja koja je već registrovana u dokumentaciji	Primarni materijal za pakovanje ostaje isti.	
16	Izmjene ili dodavanje natpisa, otisaka ili drugih oznaka uključujući zamjenu ili dodavanje boja koje se koriste za obilježavanje gotovog lijeka	Promjena ne utiče na isporuku, upotrebu ili bezbjednost gotovog lijeka. Specifikacije za puštanje gotovog lijeka u promet (<i>release</i>) i specifikacije u roku upotrebe (<i>shelf-life</i>) nisu izmijenjene, osim po izgledu. Boja je u skladu sa odgovarajućim farmaceutskim zakonodavstvom. Promjena se ne odnosi na tabletu sa podionom linijom koja je namijenjena za podjelu na jednake doze.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije.
17	Izmjena oblika ili dimenzija farmaceutskog oblika za tablete, kapsule, supozitorije i vagitorije sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance	Profil disolucije lijeka ostaje nepromijenjen. Za biljne lijekove, ako ispitivanje disolucije možda nije izvodljivo, novo vrijeme raspadanja lijeka je uporedivo sa starim vremenom. Specifikacije za puštanje lijeka u promet (<i>release</i>) i specifikacije u roku upotrebe (<i>shelf-life</i>) nisu izmijenjene. Kvalitativni ili kvantitativni sastav i prosječna masa ostaju nepromijenjeni. Izmjena se ne odnosi na tablete sa podioniom linijom namijenjenom za podjelu na jednake doze.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije.
18	Izmjene sastava (pomoćne supstance) gotovog lijeka	Izmjena se ne primenjuje na biološki ili imunološki lijek. Izmjena ne utiče na identitet, jačinu, kvalitet, čistoću, potencu, fizičke osobine, bezbjednost i efikasnost gotovog lijeka. Svako manje prilagođavanje formulacije da bi se zadržala ukupna masa je sprovedeno sa pomoćnom supstancom koja trenutno čini veći dio formulacije gotovog lijeka. Promjena ne utiče na funkcionalna svojstva farmaceutskog oblika (npr. vrijeme raspadanja, profil disolucije). Započete su studije stabilnosti u skladu sa trenutno odobrenim protokolom za ispitivanje stabilnosti i uslovima Internacionalne	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije, uključujući potvrdu o stabilnosti.

		konferencije za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za izdavanje dozvole za veterinarski lijek (VICH); odgovarajući parametri stabilnosti su ocijenjeni na najmanje dvije pilot serije ili industrijske serije, a podnosilac zahtjeva raspolaže zadovoljavajućim podacima o stabilnosti za period od najmanje tri mjeseca. Profil stabilnosti sličan je trenutno registrovanom profilu. Po potrebi se sprovodi ispitivanje fotostabilnosti.	
a)	Povećanje ili smanjenje jedne ili više komponenti sistema arome ili boje	Kvantitativne promjene ne prelaze $\pm 10\%$ postojeće koncentracije komponenti. Specifikacija za gotov lijek je ažurirana samo u dijelu izgleda, mirisa ili ukusa i, ako je to relevantno, brisanja identifikacionog ispitivanja. Za veterinarske lijekove za oralnu primjenu, promjena ne utiče negativno na apsorpciju lijeka kod ciljnih vrsta životinja.	
b)	Manje prilagođavanje kvantitativnog sastava gotovog lijeka u odnosu na pomoćne supstance	Kvantitativne promjene ne prelaze $\pm 10\%$ postojeće koncentracije komponenti. Kada je primjenljivo, profil disolucije promijenjenog lijeka određuje se na najmanje dvije pilot serije i treba da bude uporediv sa prethodnim. Nema značajnih razlika u pogledu uporedivosti. Kod biljnih lijekova kod kojih ispitivanje disolucije možda nije izvodljivo, vrijeme raspadanja izmijenjenog lijeka je uporedivo sa starim vremenom. Izmjena nije posljedica problema sa stabilnošću i ne dovodi do potencijalne zabrinutosti u vezi sa bezbjednošću, npr. razlike u jačini.	
c)	Dodavanje ili zamjena jedne ili više komponenti sistema arome ili boje	Specifikacija gotovog lijeka je ažurirana samo u dijelu izgleda, mirisa ili ukusa i, ako je primjenljivo, brisanja ispitivanje identifikacije. Sve nove predložene komponente moraju da budu u skladu sa odgovarajućim primjenljivim uredbama. Nove komponente ne uključuju upotrebu materijala humanog ili životinjskog porijekla. Kada je primjenljivo, izmjena ne utiče na razlikovanje između jačina i nema negativan uticaj na prihvatljivost ukusa.	Sertifikat o usaglašenosti (Ph. Eur. Certificate of Suitability, CEP) za svaku novu komponentu životinjskog porijekla kod koje postoji rizik od TSE, ili, kada je primjenljivo, dokumentovani dokaz da je regulatorni organ prethodno ocijenio konkretni

		Za veterinarske lijekove za oralnu primjenu, izmjena ne utiče na unošenje kod ciljnih vrsta životinja. Za veterinarske lijekove za vrste životinja koje se koriste za proizvodnju hrane je jedna ili više komponenti sistema arome ili boje dozvoljena u skladu sa Uredbom (EC) br. 470/2009 i regulativom koja je donešena na osnovu navedene uredbe, prije implementacije ove izmjene. Izmjena nije posljedica problema sa stabilnošću i ne dovodi do potencijalne zabrinutosti zbog bezbjednosti (npr. razlike u jačini).	izvor TSE rizičnog materijala i da je pokazano da je usaglašen sa važećom Smjernicom o smanjenju rizika od prenosa uzročnika spongiformne encefalopatije životinja putem humanih i veterinarskih lijekova. Za svaki takav materijal se navode sljedeći podaci: naziv proizvođača, vrsta i tkivo od kojih je materijal dobijen, zemlja porijekla životinja i njegova namjena. Podaci koji dokazuju da nova pomoćna supstanca ne utiče na metode ispitivanja specifikacije gotovog lijeka, ako je potrebno.
19	Izmjena mase sloja za oblaganje farmaceutskog oblika za oralnu primjenu ili izmjena mase omotača kapsule čvrstog farmaceutskog oblika za oralnu primjenu	Izmjena nije posljedica problema sa stabilnošću i ne dovodi do potencijalne zabrinutosti u vezi sa bezbjednošću (npr. razlikovanje različitih jačina lijeka). Za veterinarske lijekove za oralnu primjenu, omotač nije kritičan faktor za mehanizam oslobađanja, a izmjena ne utiče negativno na apsorpciju lijeka kod ciljnih vrsta životinja. Specifikacija za gotov proizvod ažurira se samo u dijelu mase i dimenzija, ako je primjenljivo. Profil disolucije promijenjenog lijeka određuje se na najmanje dvije pilot serije i uporediv je sa prethodnim. Za biljne lijekove, ako ispitivanje disolucije možda nije izvodljivo, vrijeme raspadanja izmijenjenog lijeka je uporedivo sa starim vremenom.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije, uključujući potvrdu o stabilnosti.

		Započete su odgovarajuće studije stabilnosti u skladu sa VICH uslovima a odgovarajući parametri stabilnosti procijenjeni su na najmanje dvije pilot ili proizvodne serije, a podnosilac zahtjeva u trenutku implementacije raspolaže zadovoljavajućim podacima o stabilnosti za period od najmanje tri mjeseca.	
20	Zamjena ili dodavanje mjesta pakovanja gotovog lijeka primarnog nesterilnog	Izmjena se ne primjenjuje na biološki ili imunološki lijek. Mjesto primarnog pakovanja je već uključeno u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama. Mjesto ima odgovarajuću dozvolu za proizvodnju predmetnog farmaceutskog oblika ili lijeka i uspješno je sproveden inspekcijski pregled. Dostupan je plan validacije ili je validacija proizvodnje na novom mjestu uspješno sprovedena u skladu sa važećim protokolom na najmanje tri proizvodne serije, kada je potrebno. Ako se mjesto proizvodnje i mjesto primarnog pakovanja razlikuju, navode se i validiraju uslovi prevoza i skladištenja balka lijeka.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije.
21	Zamjena ili dodavanje mjesta sekundarnog pakovanja gotovog lijeka	Mjesto sekundarnog pakovanja je već uključeno u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama. Mjesto ima odgovarajuću dozvolu za proizvodnju predmetnog farmaceutskog oblika ili lijeka i uspješno je sproveden inspekcijski pregled.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije.
22	Izmjene koje se odnose na uvoznika, uslove puštanja serije lijeka u promet i kontrolu kvaliteta (zamjena ili dodavanje mjesta) gotovog lijeka	Mjesto je već uključeno u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama. Mjesto ima odgovarajuću dozvolu i uspješno je sproveden inspekcijski pregled. Izmjena se ne primjenjuje na biološki ili imunološki lijek. Prenos metode sa starog na novo mjesto je bio uspješno sproveden.	

23	Zamjena ili dodavanje proizvođača gotovog lijeka odgovornog za uvoz	Mjesto je već uključeno u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama. Mjesto ima odgovarajuću dozvolu i uspješno je sproveden inspekcijski pregled.	
24	Zamjena ili dodavanje proizvođača odgovornog za:	Mjesto je već uključeno u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama. Mjesto ima odgovarajuću dozvolu i uspješno je sproveden inspekcijski pregled.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije, uključujući, po potrebi, revidirane podatke o lijeku. Izjava odgovornog lica (QP) za puštanje serije lijeka u promet.
a)	Puštanje serije lijeka u promet uključujući kontrolu ili ispitivanje sterilnog, odnosno nesterilnog gotovog lijeka	Izmjena se ne primjenjuje na biološki ili imunološki lijek. Prenos metode sa starog na novo mjesto je bio uspješno sproveden.	
b)	Puštanje serije lijeka u promet koje ne uključuje kontrolu ili ispitivanje sterilnog, odnosno nesterilnog gotovog lijeka	Najmanje jedno mjesto za kontrolu/ispitivanje serije ostaje u zemlji EEA ili u zemlji koja je sa Evropskom Unijom sklopila operativni sporazum o uzajamnom priznavanju (MRA) dobre proizvođačke prakse za odgovarajuće područje primjene i to mjesto može da obavlja ispitivanje lijeka radi puštanja serije u promet unutar EEA.	
25	Izmjene pakovnog materijala balka lijeka (intermedijer) koji nije u kontaktu sa balkom lijeka (uključujući zamjenu ili dodavanje)	Faze proizvodnje ostaju iste. Gotov lijek, intermedijeri ili procesna kontrola, koji se upotrebljavaju u proizvodnji gotovog lijeka i dalje su u skladu s odobrenim specifikacijama. Sekundarno pakovanje nema funkcionalnu ulogu za stabilnost proizvoda u rasutom stanju, a ako je ima, nema manju zaštitu od odobrenog pakovanja.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije.
26	Izmjena veličine serije (uključujući izmjenu opsega veličine serije) gotovog lijeka	Izmjena se ne primjenjuje na biološki ili imunološki lijek. Izmjena nije povezana sa neočekivanim događajem u toku proizvodnje. Izmjena ne utiče na ponovljivost ili konzistentnost lijeka. Izmjene proizvodnog postupka ili procesne kontrole su samo one koje su potrebne radi promjene veličine serije, npr. upotreba opreme	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije. Po potrebi se dostavljaju brojevi serija, odgovarajuće veličine serija, datumi proizvodnje serija koje su

		drugačije veličine. Šema validacije je dostupna ili je bila uspješno sprovedena validacija u skladu sa važećim protokolom na najmanje tri serije u novoj veličini serije u skladu sa relevantnim smjernicama.	upotrijebljene u validacionoj studiji i validacioni podaci ili validacioni protokol (šema).
a)	Ukoliko je veličina serije uvećana do 10 puta u poređenju sa odobrenom veličinom serije, za farmaceutske oblike sa trenutnim oslobađanjem ili nesterilne tečne farmaceutske oblike	Veličina serije je najviše deset puta veća od veličine serije predviđene pri izdavanju dozvole za lijek.	
b)	Ukoliko je veličina serije uvećana do 10 puta u poređenju sa odobrenom veličinom serije, za farmaceutski oblik medicinski gas	Veličina serije je najviše deset puta veća od veličine serije predviđene pri izdavanju dozvole za lijek.	
c)	Ukoliko je veličina serije smanjena do 10 puta u poređenju sa odobrenom veličinom serije, za oralne farmaceutske oblike sa trenutnim oslobađanjem ili nesterilne tečne farmaceutske oblike	Veličina serije je najviše deset puta veća od veličine serije predviđene pri izdavanju dozvole za lijek.	
d)	Ukoliko je veličina serije smanjena do 10 puta u poređenju sa odobrenom veličinom serije, za farmaceutski oblik medicinski gas	Veličina serije je najviše deset puta veća od veličine serije predviđene pri izdavanju dozvole za lijek.	

e)	Ukoliko je veličina serije povećana više od 10 puta u poređenju sa odobrenom veličinom serije, za čvrste oralne farmaceutske oblike sa trenutnim oslobađanjem		Podaci iz studija stabilnosti u trajanju od tri mjeseca za najmanje jednu pilot seriju u skladu sa uslovima VICH.
27	Izmjene u testovima procesne kontrole ili graničnim vrijednostima koji se koriste u toku procesa proizvodnje gotovog lijeka	Izmjena nije povezana sa neočekivanim događajem u toku proizvodnje. Izmjena ne utiče na identitet, jačinu, kvalitet, čistoću, potenciju ili fizičke osobine gotovog lijeka, intermedijera ili procesnih materijala.	Uporedna tabela prethodnih i novih procesnih ispitivanja ili graničnih vrijednosti
a)	Sužavanje graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	Izmjena je u okviru trenutno odobrenih graničnih vrijednosti. Postupak ispitivanja ostaje isti ili su promjene u postupku ispitivanja neznatne.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije.
b)	Dodavanje novih testova i graničnih vrijednosti procesne kontrole	Nijedna nova metoda ispitivanja ne odnosi se na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način. Nova metoda ispitivanja nije biološka, imunološka ili imunohemijska metoda, ili metoda u kojoj se upotrebljava biološki reagens za biološku aktivnu supstancu, osim ako je ta metoda standardna farmakopejska mikrobiološka metoda.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije za podatke o metodi i validaciji, ako je primjenljivo, podaci o seriji i odgovarajući uporedni podaci.
28	Izmjena parametara ili graničnih vrijednosti specifikacije pomoćne supstance	Izmjena nije posljedica mogućih obaveza iz prethodnih procjena da se preispitaju granične vrijednosti specifikacije (npr. obaveze iz postupka izdavanja dozvole za lijek ili postupka odobrenja varijacije u skladu sa članom 248 stav 1 zakona i i članom 31 stav 1 ovog pravilnika). Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje (npr. nova nekvalifikovana nečistoća ili izmjena graničnih vrijednosti ukupnih nečistoća).	
a)	Sužavanje graničnih vrijednosti specifikacije	Izmjena je u okviru trenutno odobrenih graničnih vrijednosti. Postupak ispitivanja ostaje isti ili su promjene u postupku ispitivanja manje.	

b)	Dodavanje novog parametra specifikacije sa odgovarajućom metodom ispitivanja	Nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način. Nova metoda ispitivanja nije biološka, imunološka ili imunohemijska metoda, ili metoda u kojoj se upotrebljava biološki reagens za biološku aktivnu supstancu, osim ako je ta metoda standardna farmakopejska mikrobiološka metoda. Izmjena se ne odnosi na genotoksičnu nečistoću.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije za metodu i validaciju, podaci o seriji i odgovarajući uporedni podaci.
29	Izmjena izvora pomoćne supstance ili reagensa sa TSE rizikom iz TSE rizičnog materijala u materijal biljnog ili sintetičkog porijekla	Specifikacije za pomoćnu supstancu, puštanje u promet gotovog lijeka (<i>release</i>) i u roku upotrebe (<i>shelf-life</i>) ostaju iste. Izmjena ne utiče na pomoćnu supstancu ili reagens koji se upotrebljava u proizvodnji biološke ili imunološke aktivne supstance ili u biološkom ili imunološkom lijeku.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije. Izjava proizvođača ili nosioca dozvole za lijek materijala da je čisto biljnog ili sintetskog porijekla.
30	Izmjena parametara ili graničnih vrijednosti specifikacije gotovog lijeka	Izmjena nije posljedica mogućih obaveza iz prethodnih procjena da se preispitaju granične vrijednosti specifikacije (npr. obaveze iz postupka izdavanja dozvole za lijek ili postupka odobrenja varijacije u skladu sa članom 248 stav 1 zakona i članom 31 stav 1 ovog pravilnika), osim ako je prateća dokumentacija već bila procijenjena i odobrena u okviru drugog postupka u skladu sa zakonom. Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje (npr. nova nekvalifikovana nečistoća ili izmjena graničnih vrijednosti ukupnih nečistoća).	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije. Uporedna tabela prethodnih i novih parametara specifikacije i graničnih vrijednosti
a)	Sužavanje graničnih vrijednosti specifikacije	Izmjena je u okviru trenutno odobrenih graničnih vrijednosti. Postupak ispitivanja ostaje isti ili su promjene u postupku ispitivanja manje.	
b)	Sužavanje graničnih vrijednosti specifikacije za gotove lijekove koji podliježu službenoj kontroli za puštanje serije lijeka u promet (<i>Official Control Authority Batch Release</i>)	Izmjena je u okviru trenutno odobrenih graničnih vrijednosti. Postupak ispitivanja ostaje isti ili su promjene u postupku ispitivanja manje.	

c)	Dodavanje novog parametra specifikacije sa odgovarajućom metodom ispitivanja	Nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način. Nova metoda ispitivanja nije biološka, imunološka ili imunohemijska metoda, ili metoda u kojoj se upotrebljava biološki reagens za biološku aktivnu supstancu, osim ako je ta metoda standardna farmakopejska mikrobiološka metoda. Izmjena se ne odnosi na nečistoće (genotoksične nečistoće) ili disoluciju.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije za metodu i validaciju, podaci o seriji i odgovarajući uporedni podaci.
d)	Ažuriranje dosijea radi usaglašavanja sa odredbama ažurirane opšte monografije Ph. Eur. za gotov lijek	Izmjena je u okviru trenutno odobrenih graničnih vrijednosti. Postupak ispitivanja ostaje isti ili su promjene u postupku ispitivanja manje. Izmjena se ne odnosi na nečistoće (genotoksične nečistoće) ili disoluciju.	
31	Uvodi se test Ujednačenost doziranog oblika kako bi se zamijenila trenutno odobrena metoda	Izmjena prati izmjene standarda Ph. Eur. 2.9.5. Uniformnost mase ili standarda Ph. Eur. 2.9.6 Uniformnost sadržaja	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije. Uporedna tabela prethodnih i novih parametara specifikacije i graničnih vrijednosti
32	Izmjena parametara ili graničnih vrijednosti specifikacije gotovog lijeka radi preciznijeg opisa izgleda lijeka	Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje ili ispitivanja gotovog lijeka.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije. Uporedna tabela prethodnih i novih parametara specifikacije i graničnih vrijednosti
33	Izmjena postupka ispitivanja gotovog lijeka radi usaglašavanja sa Ph. Eur.	Izmjena se ne odnosi na izmjenu granične vrijednosti za ukupne nečistoće, niti su otkrivene nove nekvalifikovane nečistoće. Metoda analize ostaje ista (npr. promijenjena je dužina kolone ili temperatura, ali nije drugačija vrsta kolone ili metoda). Nova metoda ispitivanja nije biološka, imunološka ili imunohemijska metoda, ili metoda u kojoj se upotrebljava biološki reagens za biološku aktivnu supstancu, osim ako je ta metoda standardna farmakopejska mikrobiološka metoda.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije.

a)	Ažuriranje postupka ispitivanja radi usaglašavanja sa revidiranom opštom monografijom Ph.Eur.		
b)	Ažuriranje postupka ispitivanja kako bi se odrazila usklađenost sa Ph. Eur. i uklanjanje referisanja na zastarjelu internu metodu ispitivanja i broj metode ispitivanja		
34	Izmjene kvalitativnog i kvantitativnog sastava unutrašnjeg pakovanja za čvrsti farmaceutski oblik gotovog lijeka	Za čvrste farmaceutske oblike izmjena se odnosi samo na isti tip pakovanja ili kontejnera (npr. iz blistera u blister). Gotov lijek nije sterilan. Promjena ne utiče na isporuku, upotrebu, bezbjednost ili stabilnost gotovog lijeka. Započete su odgovarajuće studije stabilnosti u skladu sa uslovima VICH a odgovarajući parametri stabilnosti će biti procijenjeni na najmanje dvije pilot serije ili proizvodne serije a podnosilac zahtjeva u trenutku impleemntacije raspolaže zadovoljavajućim podacima o stabilnosti za period od najmanje tri mjeseca. Ako je novo pakovanje otpornije od postojećeg, podaci o stabilnosti za period od tri mjeseca ne moraju još uvijek biti dostupni. Novi pakovni materijal je barem ekvivalentan odobrenom materijalu u odnosu na njegova odgovarajuća svojstva.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije. Uporedna tabela prethodne i nove specifikacije za unutrašnje pakovanje, podaci o permeabilnosti i interakciji, ako je potrebno.
35	Izmjena parametara specifikacije ili graničnih vrijednosti gotovog lijeka	Izmjena nije posljedica mogućih obaveza iz prethodnih procjena da se preispitaju granične vrijednosti specifikacije (npr. obaveze iz postupka izdavanje dozvole za lijek ili postupka odobrenja varijacije u skladu sa članom 248 stav 1 zakona i članom 31 stav 1 ovog pravilnika), osim ako je prpratna dokumentacija bila već procijenjena i odobrena u okviru drugog postupka u skladu sa zakonom.	Uporedna tabela prethodne i nove specifikacije ili graničnih vrijednosti.

		Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje.	
a)	Sužavanje graničnih vrijednosti specifikacije	Imjena je u okviru trenutno odobrenih graničnih vrijednosti. Postupak ispitivanja ostaje isti ili su promjene u postupku ispitivanja manje.	
b)	Dodavanje novog parametra specifikacije sa odgovarajućom metodom ispitivanja	Nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije za metodu i validaciju i podaci o seriji, ako je potrebno.
36	Izmjena postupka ispitivanja unutrašnjeg pakovanja gotovog lijeka (uključujući zamjenu ili dodavanje)	Izmjena nije primjenljiva na biološki ili imunološki lijek. Odgovarajuće validacione studije su sprovedene u skladu sa odgovarajućim smjernicama i pokazuju da je ažurirani postupak ispitivanja barem ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja. Nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije za metodu i validaciju i podaci o seriji, ako je potrebno.
37	Izmjene oblika ili dimenzija kontejnera ili zatvarača (unutrašnje pakovanje) nesterilnog gotovog lijeka	Izmjena se ne odnosi na dio pakovnog materijala, koji utiče na isporuku, upotrebu, bezbjednost ili stabilnost gotovog lijeka. Izmjena se ne odnosi na kvalitativni ili kvantitativni sastav pakovanja. U slučaju promjene u gasnom prostoru (<i>headspace</i>) ili promjene u odnosu površine i zapremine (<i>surface/volume ratio</i>), moraju biti započete studije stabilnosti u skladu sa odgovarajućim smjernicama, odgovarajući parametri stabilnosti moraju biti procijenjeni na najmanje dvije pilot serije ili proizvodne serije, i podnosilac zahtjeva mora raspolagati sa najmanje tri mjeseca podataka o stabilnosti.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije
38	Izmjena veličine pakovanja (broj jedinica, npr. tablete, ampule, itd. u pakovanju) u okviru opsega trenutno	Nova veličina pakovanja je u skladu sa doziranjem i trajanjem liječenja kako je navedeno u odobrenom Sažetku karakteristika lijeka. Primarni pakovni materijal ostaje isti.	

	odobrene veličine pakovanja ⁴		
39	Izmjene bilo kog dijela materijala unutrašnjeg pakovanja koji ne dolazi u kontakt sa gotovim lijekom (na primjer izmjena boje zatvarača zbog upotrebe druge vrste plastike za izradu <i>flip-off</i> poklopaca, boja prstena na ampuli, štitnik za igle)	Izmjena se ne odnosi na dio pakovnog materijala, koji utiče na isporuku, upotrebu, bezbjednost ili stabilnost gotovog lijeka.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije
40	Zamjena ili dodavanje dobavljača pakovnog materijala ili medicinskog sredstva (ako je navedeno u dosijeu)	Kvalitativni i kvantitativni sastav pakovnog materijala ili uređaja, kao i specifikacije dizajna ostaju nepromijenjeni. Promjena ne smije imati potencijal da utiče na identitet, kvalitet ili čistoću komponente pakovanja ili medicinskog sredstva.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije
41	Izmjena roka upotrebe ili odobrenog protokola stabilnosti gotovog lijeka	Izmjena nije posljedica neočekivanog događaja u toku proizvodnje.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije
a)	Skraćenje roka upotrebe gotovog lijeka koji je upakovan za prodaju, nakon prvog otvaranja ili nakon razblaženja ili rekonstitucije		
b)	Izmjena odobrenog protokola stabilnosti	Promjena ne utiče na identitet, jačinu, kvalitet, čistoću, potencu, bezbjednost ili efektivnost gotovog lijeka.	

⁴ Ako je određena veličina pakovanja dobila pojedinaču dozvolu za lijek koja je odvojena od dozvola za lijek za druge veličine pakovanja istog lijeka, promjena navedene veličine pakovanja neće se smatrati varijacijom za koju nije potrebna procjena, već varijacijom za koju je potrebna procjena

		Izmjena se ne odnosi na proširenje kriterijuma prihvatljivosti ispitivanih parametara, ukidanje parametara stabilnosti ili smanjenje učestalosti ispitivanja.	
42	Implementacija izmjena predviđenih u odobrenom protokolu za upravljanje izmjenama (CMP) za gotov lijek, u praksi	Izmjena je u skladu sa odobrenim protokolom za upravljanje izmjenama a rezultati sprovedenih studija pokazuju da su unaprijed utvrđeni kriterijumi prihvatljivosti navedeni u protokolu, ispunjeni. Za sprovođenje izmjene nisu potrebni dodatni potporni podaci u okviru protokola za upravljanje izmjenama.	
43	Editorijalne izmjene dijela 2 dosijea ako uključivanje u predstojeći postupak u vezi sa djelom 2 nije moguće		Uporedna tabela izmjena u dosijeu.
44	Dostavljanje Sertifikata o usklađenosti sa monografijom Ph. Eur. (CEP) za: - aktivnu supstancu - polazni materijal, reagens ili intermedijer koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance; - pomoćnu supstancu	Specifikacije za puštanje u promet (<i>release</i>) i u roku upotrebe (<i>shelf-life</i>) gotovog lijeka ostaju iste. Neizmijenjene (osim pooštavanja) dodatne (u odnosu na Ph. Eur.) specifikacije za nečistoće (osim rezidualnih rastvarača, pod uslovom da su u skladu sa ICH/VICH smjernicama) i specifični zahtjevi za lijek (npr. profil veličine čestica, polimorfni oblik), ako je primjenljivo. Za aktivnu supstancu, testiranje će se obaviti neposredno prije upotrebe, ako <i>re-test</i> period nije naveden u Ph. Eur. CEP ili ako podaci koji podržavaju <i>re-test</i> period nijesu već dostavljeni u dosijeu. Za biljne supstance ili biljne pripravke, postupak proizvodnje, fizički oblik, ekstrakcioni rastvarač i odnos biljna droga–ekstrakt (<i>drug extract ratio</i>, DER) ostaju nepromijenjeni. Proizvođač je već odobren i uključen u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama (ne primjenjuje se na proizvođača/ dobavljača polaznog materijala, reagensa ili pomoćne supstance).	Izmjena odgovarajućeg dijela dokumentacije, uključujući kopiju ažuriranog Ph. Eur. CEP i QP izjava, po potrebi.

a)	Ažurirani sertifikat	Proizvodni proces aktivne supstance, polaznog materijala, reagensa, intermedijera ili pomoćne supstance ne uključuje upotrebu materijala humanog ili životinjskog porijekla, ili ako uključuje, sve informacije koje se odnose na materijal humanog ili životinjskog porijekla ostaju nepromijenjene. Ako aktivna supstanca nije sterilna supstanca, ali se koristi u sterilnom veterinarskom lijeku, u skladu sa CEP, proizvodni proces ne uključuje upotrebu vode u završnim fazama sinteze, ili ako uključuje, kvalitet vode korišćene u posljednjoj fazi sinteze ostaje nepromijenjen u odnosu na prethodnu verziju CEP koja je dostavljena.	
b)	Novi sertifikat	Proizvodni proces aktivne supstance, polaznog materijala, reagensa, intermedijera ili pomoćne supstance ne uključuje upotrebu materijala humanog ili životinjskog porijekla. Aktivna supstanca, polazni materijal, reagens, intermedijer ili pomoćna supstanca nije sterilna. Ako aktivna supstanca nije sterilna supstanca, ali se koristi u sterilnom veterinarskom lijeku, u skladu sa CEP, proizvodni proces ne uključuje upotrebu vode u završnim fazama sinteze, ili ako uključuje, aktivna supstanca je slobodna od bakterijskih endotoksina.	
46	Dostavljanje novog ili ažuriranog TSE Sertifikata o usklađenosti sa monografijom Ph. Eur. za transmisivnu spongioformnu encefalopatiju (Ph. Eur. TSE CEP) već odobrenog proizvođača: - za aktivnu supstancu - za polazni materijal, reagens ili intermedijer	Nije došlo do promjene izvora materijala. Procjena virusnog rizika ostaje nepromijenjena. Ako se želatin dobijen od kostiju koristi u veterinarskom lijeku za parenteralnu upotrebu, mora biti proizveden u skladu sa odgovarajućim zahtjevima. Proizvođač je već odobren i uključen u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama	

	koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance - za pomoćnu supstancu		
47	Izmjena radi usklađivanja sa Ph. Eur. ili nacionalnom farmakopejom	Promjena se sprovodi isključivo radi potpunog usklađivanja sa farmakopejom. Sva ispitivanja iz specifikacije nakon promjene odgovaraju standardima farmakopeje, osim mogućih dodatnih ispitivanja. Dodatna validacija nove ili promijenjene farmakopejske metode nije potrebna. Za biljne supstance ili biljne pripravke proizvodni postupak, fizički oblik, ekstrakcioni rastvarač i odnos biljna droga–ekstrakt (<i>drug extract ratio</i>, DER) ostaju nepromijenjeni.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije Uporedna tabela prethodnih i novih specifikacija, ako je primjenljivo.
a)	Izmjena specifikacije aktivne supstance, pomoćne supstance ili polaznog materijala za aktivnu supstancu koja prethodno nije bila uključena u Ph. Eur. radi potpunog usklađivanja sa Ph. Eur. ili nacionalnom farmakopejom	Dodatne specifikacije u odnosu na farmakopeju za specifične zahtjeve za lijek ostaju neizmijenjene (npr. profil veličine čestica, polimorfni oblik, biološka ispitivanja ili agregati). Izmjena se ne odnosi na značajne promjene u kvalitativnom i kvantitativnom profilu nečistoća, osim ako su specifikacije postrožene.	
b)	Izmjena u cilju usklađivanja sa ažuriranom monografijom Ph. Eur. ili nacionalnom farmakopejom	Dodatne specifikacije u odnosu na farmakopeju za specifične zahtjeve za lijek ostaju neizmijenjene (npr. profil veličine čestica, polimorfni oblik, biološka ispitivanja ili agregati).	
c)	Izmjena specifikacije radi prelaska sa nacionalne farmakopeje na Ph. Eur.		Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije, uključujući podatke o seriji i podatke koji pokazuju prikladnost monografije za kontrolu supstance.

d)	Da bi se odrazila usklađenost sa Ph. Eur., uklanjanjem referisanja na zastarjelu internu metodu ispitivanja i broj metode ispitivanja		
48	Dodavanje ili zamjena sredstva za doziranje ili primjenu lijeka koje nije sastavni dio unutrašnjeg pakovanja	Izmjena ne utiče na isporuku, upotrebu, bezbjednost ili stabilnost gotovog lijeka. Izmjena se primjenjuje samo na sredstvo sa CE oznakom. Novo sredstvo za doziranje ili primjenu lijeka tačno odmjerava potrebnu dozu predmetnog lijeka u skladu sa odobrenim doziranjem i dostupni su rezultati takvih studija. Nova sredstvo je kompatibilno sa veterinarskim lijekom. Izmjena ne dovodi do značajnih izmjena informacija o lijeku.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije.
49	Izmjene parametara ili graničnih vrijednosti specifikacije u vezi sa sredstvom za doziranje ili primjenu lijeka	Izmjena nije posljedica mogućih obaveza iz prethodnih procjena da se preispitaju granične vrijednosti specifikacije (npr. obaveze iz postupka izdavanje dozvole za lijek ili postupka odobrenja varijacije u skladu sa članom 248 stav 1 zakona i članom 31 stav 1 ovog pravilnika), osim ako je bila prethodno procijenjena i dogovorena u okviru daljih mjera u prethodnom postupku u skladu sa zakonom. Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije. Uporedna tabela prethodnih i novih parametara i graničnih vrijednosti specifikacije.
a)	Sužavanje graničnih vrijednosti specifikacije	Izmjena je u okviru trenutno odobrenih graničnih vrijednosti. Postupak ispitivanja ostaje isti ili su promjene u postupku ispitivanja manje.	
b)	Dodavanje novog parametra specifikacije sa odgovarajućom metodom ispitivanja	Nijedna nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije za metodu i validaciju i podaci o seriji.
50	Izmjena postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje)	Odgovarajuće validacione studije su sprovedene u skladu sa relevantnim smjernicama, i pokazale da je ažurirani postupak ispitivanja barem ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije za metodu i validaciju i podaci o seriji.

	sredstva za doziranje ili primjenu lijeka	Nijedna nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način.	
51	Ažuriranje dokumentacije o kvalitetu radi sprovođenja ishoda arbitražnog postupka u Evropskoj uniji u skladu sa članom 263 Zakona	Izmjena je primjenljiva samo kada za procjenu nisu potrebni novi ili dodatni podaci.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije.
a)	Gotov lijek je obuhvaćen definisanim područjem primjene arbitražnog postupka		
b)	Gotov lijek nije obuhvaćen definisanim područjem primjene arbitražnog postupka, ali se promjenom implementira ishod postupka		
C. Izmjena dijela dokumentacije o bezbjednosti, efikasnosti i farmakovigilanci			
1	Izmjena imena ili adrese ili kontakt podataka odgovornog lica za farmakovigilancu (<i>qualified person for pharmacovigilance</i> - QPPV)		
2	Izmjena sažetka karakteristika lijeka, obilježavanja ili uputstva za lijek u skladu sa arbitražnim postupkom u Evropskoj uniji (<i>Referral</i>)	Veterinarski lijek je obuhvaćen definisanim područjem primjene arbitražnog postupka. Izmjena je primjenljiva samo kada za procjenu nisu potrebni novi ili dodatni podaci. Predloženi sažetak karakteristika lijeka, obilježavanja ili uputstvo za lijek za predmetne dijelove su identični djelovima koji su priloženi odluci Evropske Komisije o arbitražnom postupku za referentni lijek	

	<i>procedure</i>) u skladu sa članom 263 Zakona		
3	Izmjena sažetka karakteristika lijeka, uputstva za lijek i obilježavanja generičkog ili hibridnog lijeka nakon procjene iste izmjene kod referentnog lijeka	Izmjena je primjenljiva samo kada za procjenu nisu potrebni novi ili dodatni podaci. Predložene izmjene sažetka karakteristika lijeka, obilježavanja ili uputstva za lijek su identične odobrenim izmjenama za referentni lijek.	
4	Izmjena sažetka karakteristika lijeka, uputstva za lijek i obilježavanja radi implementacije ishoda procedure ili preporuke nadležnog organa ili EMA koje se odnose na mjere upravljanja rizikom u farmakovigilanci u vezi sa veterinarskim lijekom	Izmjena je primjenljiva samo kada za procjenu nisu potrebni novi ili dodatni podaci. Predložene izmjene sažetka karakteristika lijeka, obilježavanja ili uputstva za lijek su identične formulaciji koju je odobrio nadležni organ ili EMA.	
5	Izmjena lokacije glavnog dosijea sistema farmakovigilance (PSMF)		
6	Uvođenje sažetka PSMF ili izmjene sažetka PSMF koje nisu navedene u ovom prilogu		Sažetak PSMF u skladu sa članom 221 stav 1 tačka 6 zakona i članom 6 stav 1 tačka c) ovog pravilnika
7	Uvođenje ili izmjena kao posljedica obaveza i uslova iz dozvole za lijek, uključujući plan upravljanja rizikom	Formulacija se ograničava na odobrenu od strane nadležnog organa ili EMA	

8	Implementacija izmjena sažetka karakteristika lijeka koje nisu navedene u ovom prilogu	Izmjena je primjenljiva samo kada za procjenu nisu potrebni novi ili dodatni podaci. Izmjena ne utiče na kvalitet, bezbjednost ili efikasnost lijeka. Izmjene su po prirodi manje i konzistentne sa podacima koji su trenutno uključeni u sažetak karakteristika lijeka.	
9	Editorijalne izmjene sažetka karakteristika lijeka, uputstva za lijek i obilježavanja lijeka ako uključivanje u predstojeći postupak nije moguće	Izmjena ne utiče na kvalitet, bezbjednost ili efikasnost lijeka.	
10	Izmjene u obilježavanju ili uputstvu za lijek koje nisu povezane sa sažetkom karakteristika lijeka		
a)	Administrativni podaci koji se odnose na nosioca dozvole		
b)	Ostale izmjene	Izmjene su po prirodi manje i konzistentne sa podacima u sažetku karakteristika lijeka. Izmjena ne uključuje uvođenje novog mjesta za puštanje serije lijeka u promet. Izmjena nije promotivne prirode i ne utiče negativno na čitljivost informacija o lijeku.	
c)	Stavljanje naljepnica za sledljivost u ili na kutiju lijeka	Dodavanje ne utiče negativno na čitljivost informacija o lijeku.	
d)	- Zamjena podataka na unutrašnjem ili spoljašnjem pakovanju skraćenicom ili piktogramom (uključujući početno dodavanje)	Nova skraćenica ili piktogram je uključen u Prilog III ili Prilog IV ovog pravilnika. Dodavanje ne utiče negativno na čitljivost pakovanja.	

	- Zamjena postojeće skraćenice ili piktograma na unutrašnjem ili spoljašnjem pakovanju koja nije u skladu sa propisom koji uređuje listu skraćenica i piktograma koji se koriste na pakovanju veterinarskog lijeka, drugom skraćenicom ili piktogramom		
e)	Usklađivanje obilježavanja jedinice unutrašnjeg pakovanja u skladu sa članom 15 ovog pravilnika	Pakovanje se kvalifikuje kao mala jedinica unutrašnjeg pakovanja u skladu sa članom 16 ovog pravilnika.	
f)	Usklađivanje informacija o lijeku sa zahtjevima posebnog propisa koji uređuje odgovarajuće mjere za obezbjeđivanje efikasne i bezbjedne upotrebe veterinarskih lijekova koji su odobreni i propisani za oralnu primjenu na način drugačiji od primjene medicinirane hrane, a koje životinjama namijenjenim za proizvodnju hrane daje držalac životinja	Izmjena se primjenjuje kada nije potrebna procjena novih ili dodatnih podataka.	

433.

Na osnovu člana 273 Zakona o lijekovima („Službeni list CG”, broj 14/26), Upravni odbor Instituta za lijekove i medicinska sredstva, uz saglasnost Ministarstva poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede, donio je

P R A V I L N I K

O USLOVIMA ZA PROIZVODNJU VETERINARSKIH LJEKOVA

I OSNOVNE ODREDBE

Član 1

Ovim pravilnikom propisuju se bliži uslovi, sadržaj zahtjeva i prateća dokumentacija za izdavanje dozvole za proizvodnju veterinarskog lijeka.

Ovaj pravilnik primjenjuje se i na proizvodnju veterinarskih lijekova namijenjenih isključivo za izvoz.

Član 2

Izrazi koji se u ovom pravilniku koriste za fizička lica u muškom rodu podrazumijevaju iste izraze u ženskom rodu.

Član 3

Pojedini pojmovi u smislu ovoga pravilnika imaju sljedeće značenje:

- 1) **proizvođač** je pravno ili fizičko lice koje obavlja sve ili pojedine aktivnosti proizvodnje lijeka, a za koje se izdaje dozvola za proizvodnju u skladu sa članom 266 Zakona o lijekovima (u daljem tekstu: Zakon);
- 2) **kvalifikovano lice** je lice koje ispunjava uslove iz člana 270 Zakona, a koje je dužno da obezbijedi da je svaka serija veterinarskog lijeka proizvedena i da je izvršena kontrola kvaliteta u skladu sa Zakonom;
- 3) **farmaceutski sistem kvaliteta** je sveobuhvatan skup organizovanih aktivnosti usmjerenih na obezbjeđivanje nivoa kvaliteta veterinarskih lijekova zahtijevanog za njihovu namijenjenu upotrebu;
- 4) **smjernice Dobre proizvođačke prakse** (*Guidelines of Good manufacturing practice*, u daljem tekstu: GMP smjernice) su dio sistema obezbjeđenja kvaliteta kojim se obezbjeđuje dosljedna proizvodnja, uvoz i kontrola lijekova u skladu sa standardima kvaliteta odgovarajućim za njihovu namijenjenu upotrebu;

Član 4

Proizvodnja veterinarskog lijeka se obavlja u skladu sa Zakonom, ovim pravilnikom i GMP smjericama.

Provjeru usaglašenosti proizvodnje veterinarskih lijekova sa propisima iz stava 1 ovog člana, vrši farmaceutski inspektor Instituta za lijekove i medicinska sredstva (u daljem tekstu: Institut) u skladu sa Kompilacijom procedura Unije o inspekcijama i razmjeni informacija Evropske unije (*Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information*).

Sve odredbe ovog pravilnika primjenjuju se i na lica koja obavljaju djelatnost uvoza veterinarskih lijekova iz država koje nisu članice Evropske unije (u daljem tekstu treće države).

Član 5

Proizvođač je dužan da obezbijedi da se svi proizvodni postupci za veterinarske lijekove sprovode u skladu sa GMP smjericama i dozvolom za proizvodnju.

Lica koja obavljaju uvoz veterinarskih lijekova iz trećih država dužna su da obezbijede da su veterinarski lijekovi koji se uvoze iz trećih država proizvedeni u skladu sa standardima koji su najmanje ekvivalentni standardima dobre proizvođačke prakse u EU i da su ih proizveli proizvođači koji posjeduju odgovarajuću dozvolu za obavljanje djelatnosti proizvodnje veterinarskih lijekova.

Član 6

Proizvođač je dužan da obezbijedi da se svi proizvodni postupci ili uvoz iz trećih država za određeni veterinarski lijek sprovode u skladu sa dokumentacijom odobrenom u postupku izdavanja dozvole za veterinarski lijek.

Proizvođač je dužan da redovno revidira svoje metode proizvodnje u odnosu na napredak nauke i tehnologije

Ako je potrebna varijacija u dokumentaciji o veterinarskom lijeku na osnovu koje je izdata dozvola za veterinarski lijek, nosilac odobrenja je dužan da pokrene odgovarajući postupak u skladu sa zakonom.

II USLOVI ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA PROIZVODNJU

Upravljanje sistemom kvaliteta

Član 7

Proizvođač je dužan da uspostavi, implementira i održava efektivan farmaceutski sistem kvaliteta, uključujući i aktivno učešće menadžmenta i osoblja zaposlenog u različitim organizacionim jedinicama.

Osoblje

Član 8

Na svakom mjestu proizvodnje ili uvoza veterinarskog lijeka proizvođač je dužan da obezbijedi dovoljan broj stručnog i odgovarajuće kvalifikovanog osoblja kako bi se ostvarili ciljevi farmaceutskog sistema kvaliteta.

Dužnosti rukovodećeg i nadzornog osoblja, uključujući i lica iz člana 269 Zakona, koja su odgovorna za implementaciju i sprovođenje GMP smjernica definišu se u opisu poslova. Hijerarhijski odnosi se definišu u organizacionoj šemi. Organizaciona šema i opisi poslova odobravaju se u skladu sa internim procedurama proizvođača.

Osoblje iz stava 2 ovog člana mora da ima dovoljna ovlašćenja kako bi pravilno obavljalo svoje dužnosti.

Sve osoblje prolazi početnu i kontinuiranu obuku čija se efektivnost provjerava, a koja obuhvata teoriju i primjenu koncepta obezbjeđenja kvaliteta i dobre proizvođačke prakse.

Uspostavljaju se i prate programi higijene prilagođeni aktivnostima koje se sprovode. Ti programi prije svega obuhvataju procedure povezane sa zdravljem, higijenom i odjećom osoblja.

Prostorije i oprema

Član 9

Prostorije i oprema za proizvodnju moraju da budu smješteni, projektovani, izvedeni, uređeni i održavani tako da odgovaraju procesima proizvodnje.

Prostorije i oprema iz stava 1 ovog člana moraju da budu smješteni i projektovani i njima se mora upravljati na način da se rizik od grešaka svede na najmanju moguću mjeru i omogućiti efikasno čišćenje i održavanje sa ciljem izbjegavanja kontaminacije, unakrsne kontaminacije i svakog drugog neželjenog efekta na kvalitet veterinarskog lijeka.

Prostorije i oprema iz stava 1 ovog člana koji se koriste u procesima proizvodnje ili uvoza koji su kritični za kvalitet veterinarskog lijeka, moraju da budu na odgovarajući način kvalifikovani.

Dokumentacija i zapisi

Član 10

Proizvođač mora da uspostavi i održava sistem vođenja dokumentacije koji je zasnovan na specifikaciji, proizvodnoj formuli, uputstvima za proizvodnju i pakovanje, procedurama i zapisima koji pokrivaju različite procese proizvodnje. Dokumentacioni sistem mora da obezbijedi kvalitet i integritet podataka. Dokumenta moraju da budu jasna, bez grešaka i ažurirana. Unaprijed utvrđene procedure za opšte procese proizvodnje i uslovi, zajedno sa posebnim dokumentima za proizvodnju svake serije veterinarskog lijeka, moraju da budu na raspolaganju. Taj set dokumenta treba da omogući praćenje procesa proizvodnje svake serije veterinarskog lijeka.

Proizvođač je dužan da čuva dokumentaciju o seriji veterinarskog lijeka najmanje godinu dana nakon isteka roka upotrebe serije na koju se odnosi ili najmanje 5 godina nakon ovjeravanja u registru ili ekvivalentnom dokumentu određenom u tu svrhu, da je svaka serija veterinarskog lijeka proizvedena i kontrolisana u skladu sa Zakonom, zavisno od toga koji je period duži.

Ako se umjesto dokumentacije u pisanom obliku koriste elektronski, fotografski ili neki drugi sistemi za obradu podataka, proizvođač mora prvo da validira taj sistem dokazujući da će podaci biti odgovarajuće sačuvani tokom predviđenog roka. Podaci koji se čuvaju u tim sistemima moraju da budu dostupni odmah u čitljivom obliku i dostavljeni Institutu na zahtjev. Podaci koji se čuvaju u elektronskoj formi moraju da budu zaštićeni od neovlašćenog pristupa, gubitka ili oštećenja, izradom duplikata ili sigurnosne kopije (*back-up*) i prenosom u drugi sistem čuvanja podataka, a tragovi revizije se održavaju.

Proizvodnja

Član 11

Proizvođač je dužan da različite procese proizvodnje sprovodi u skladu sa unaprijed postavljenim pisanim uputstvima i procedurama, kao i u skladu sa GMP smjernicama. Za sprovođenje kontrole tokom procesa proizvodnje moraju se obezbijediti adekvatni i dovoljni resursi.

Proizvođač je dužan da preduzme sve potrebne tehničke i organizacione mjere da bi se izbjegla unakrsna kontaminacija ili miješanje.

Svaki novi proces proizvodnje ili značajna izmjena postojećeg procesa proizvodnje se validira. Kritične faze procesa proizvodnje revalidiraju se u redovnim vremenskim intervalima.

Kontrola kvaliteta

Član 12

Proizvođač je dužan da uspostavi i održava odjeljenje kontrole kvaliteta pod nadzorom lica koje ima potrebne kvalifikacije i nezavisno je od proizvodnje.

Lice iz stava 1 ovog člana mora da raspolaže sa jednom ili više laboratorija za kontrolu kvaliteta lijeka sa odgovarajućim osobljem i opremom za sprovođenje potrebnih ispitivanja polaznih i materijala za pakovanje, međuproizvoda i gotovih proizvoda.

Za kontrolu kvaliteta veterinarskog lijeka, uključujući i veterinarske lijekove uvezene iz trećih država, proizvođač može da zaključi ugovor sa ovlašćenom laboratorijom u skladu sa Zakonom.

Tokom završne kontrole kvaliteta gotovog lijeka, prije nego je pušten u prodaju ili distribuciju, pored analitičkih rezultata, sistem kontrole kvaliteta mora da uzme u obzir i esencijalne informacije kao što su proizvodni uslovi, rezultati procesne kontrole, pregled proizvodne dokumentacije i usaglašavanje lijeka sa svojom specifikacijom, uključujući i završno pakovanje lijeka.

Proizvođač je dužan da čuva uzorke svake serije gotovog lijeka najmanje godinu dana nakon isteka roka upotrebe.

Proizvođač je dužan da čuva uzorke polaznih materijala (osim rastvarača, gasova i vode) koji su korišćeni u procesu proizvodnje, najmanje dvije godine od puštanja serije lijeka.

Rok iz stava 6 ovog člana može biti kraći ako je period stabilnosti materijala kraći, kako je navedeno u relevantnoj specifikaciji.

Svi uzorci moraju biti na raspolaganju Institutu.

Za određene veterinarske lijekove koji se proizvode pojedinačno ili u malim količinama, ili kada njihovo skladištenje može predstavljati posebne probleme, drugačiji uslovi uzorkovanja i čuvanja mogu se definisati u dogovoru sa Institutom.

Povjerene aktivnosti

Član 13

Proizvođač je dužan da zaključi pisani ugovor za obavljanje bilo kog procesa proizvodnje ili uvoza ili poslova povezanih sa njima koji je povjeren drugom licu.

Ugovor iz stava 1 ovog člana mora jasno da definiše odgovornost ugovornih strana, a naročito pridržavanje GMP smjernica od strane primaoca ugovora i način na koji će kvalifikovano lice u potpunosti ispuniti svoje propisane obaveze.

Primalac ugovora ne smije sklapati ugovor za povjereni posao sa trećim licem bez pisanog odobrenja davaoca ugovora.

Primalac ugovora mora primjenjivati GMP smjernice i omogućiti inspekciji Instituta sprovođenje nadzora nad njegovim radom.

Reklamacije i povlačenje

Član 14

Proizvođač je dužan da implemetira sistem za evidentiranje i pregled reklamacija, zajedno sa efektivnim sistemom za hitno i u bilo koje vrijeme povlačenje veterinarskog lijeka sa tržišta. Proizvođač dokumentuje i istražuje sve reklamacije koje se odnose na defekt kvaliteta veterinarskog lijeka. Proizvođač je dužan da informiše Institut, i ako je primjenjivo, nosioca dozvole za veterinarski lijek o svakom defektu kvaliteta koji bi za posljedicu mogao da ima povlačenje sa tržišta ili neuobičajeno ograničavanje snabdijevanja, uz, ako je moguće, navođenje države u koju je veterinarski lijek distribuiran.

Svako povlačenje veterinarskog lijeka sa tržišta sprovodi se u skladu sa Zakonom.

Interne provjere

Član 15

Proizvođač je dužan da sprovodi interne provjere u okviru farmaceutskog sistema kvaliteta u cilju praćenja i nadzora implementacije i poštovanja zahtjeva GMP smjernica i da predloži potrebne korektivne mjere. O sprovođenju internih provjera i potom sprovedenih korektivnih mjera potrebno je voditi evidenciju.

III SADRŽAJ ZAHTJEVA I DOKUMENTACIJE ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA PROIZVODNJU

Izdavanje dozvole za proizvodnju veterinarskog lijeka

Član 16

Zahtjev za izdavanje dozvole za proizvodnju veterinarskog lijeka podnosi se Institutu u skladu sa Zakonom i ovim pravilnikom.

Zahtjev iz stava 1 ovog člana se podnosi na obrascu koji se objavljuje na internet stranici Instituta.

Uz zahtjev iz stava 1 ovo člana, podnosilac zahtjeva dostavlja dokumentaciju kojom dokazuje ispunjenost uslova u pogledu prostora, kadra i opreme, i to:

- 1) dokaz o raspolaganju sa odgovarajućim prostorom (list nepokretnosti ili ugovor o zakupu);
- 2) skicu prostora sa legendom prostorija, ovjerenu od licenciranog arhitekte;
- 3) elaborat o ispunjenosti minimalno-tehničkih i građevinskih uslova u prostoru za obavljanje djelatnosti;

- 4) dokaz o sanitarnoj ispravnosti za obavljanje djelatnosti;
- 5) spisak opreme i tehničke podatke o opremi;
- 6) dokumentaciju o kadru;
- 7) plan o postupku uništavanja lijekova i pisanu izjavu podnosioca zahtjeva da preuzima dalje rukovanje sa lijekovima koji su farmaceutske otpad, u skladu sa zakonom;
- 8) drugu dokumentaciju potrebnu za izdavanje dozvole za proizvodnju, na zahtjev Instituta.

Proizvođač uz zahtjev za izmjenu ili dopunu dozvole za proizvodnju veterinarskih lijekova, dostavlja opis izmjene ili dopune sa obrazloženjem i potrebnom dokumentacijom, a uz zahtjev za prestanak važenja dozvole, obrazložene razloge za prestanak obavljanja djelatnosti.

Uz zahtjev iz st. 1 i 4 ovog člana podnosi se dokaz da su plaćene propisane naknade.

Član 17

Uvoznik veterinarskog lijeka iz treće države je dužan da za sve veterinarske lijekove za koje podnosi zahtjev za izdavanje dozvole za proizvodnju navede mjesto proizvodnje.

Za sva mjesta proizvodnje veterinarskih lijekova i farmaceutske oblike iz stava 1 ovog člana, uvoznik je dužan da ima GMP sertifikat izdat od nadležnog tijela države članice Evropske unije, odnosno države sa kojom je Evropska unija zaključila sporazum o međusobnom priznavanju rezultata procjene usaglašenosti sa standardima dobre proizvođačke prakse.

Uvoznik je dužan da redovno održava i obnavlja sertifikat iz stava 2 ovog člana, kao i da ga učini dostupnim na zahtjev Instituta.

Izdavanje GMP sertifikata

Član 18

Nakon izdavanja dozvole za proizvodnju veterinarskog lijeka, odnosno prije isteka roka na koji je izdat GMP sertifikat, proizvođač podnosi zahtjev za izdavanje GMP sertifikata u skladu sa Zakonom.

GMP sertifikat se izdaje za mjesto proizvodnje, za pojedine djelove proizvodnje, procese proizvodnje koji se na tom mjestu sprovode i farmaceutske oblike koji se na tom mjestu proizvode uz navođenje datuma inspekcije.

Zahtjev iz stava 1 ovog člana se podnosi na obrascu koji se objavljuje na internet stranici Instituta.

Uz zahtjev iz stava 1 ovog člana, proizvođač dostavlja dokumentaciju kojom dokazuje usaglašenost sa GMP smjernicama u skladu sa zahtjevom Instituta.

Uz zahtjev iz stava 1 ovog člana podnosi se dokaz da su plaćene propisane naknade.

Član 19

U roku od sedam dana od posljednjeg dana sprovođenja GMP inspekcije, inspektor Instituta izdaje Zapisnik, te ga dostavlja subjektu nadzora.

U slučaju utvrđenih neusaglašenosti prilikom sprovođenja nadzora iz stava 1 ovog člana podnosilac zahtjeva dužan je inspektoru Instituta da dostavi pisano izjašnjenje o utvrđenim neusaglašenostima najkasnije u roku od 30 dana od preuzimanja Zapisnika i predloži korektivne i preventivne mjere, kao i rokove za otklanjanje utvrđenih neusaglašenosti.

U slučaju nepotpunih ili neprihvatljivih odgovora Inspektor zahtjevom za dodatnu dokumentaciju od subjekta nadzora traži korekciju ili dopunu pisanog izjašnjenja o utvrđenim neusaglašenostima i određuje mu rok za dostavu odgovora.

U rok za izdavanje GMP sertifikata ne računa se rok iz stava 3 ovog člana.

Inspektor Instituta izdaje Izvještaj o primjeni smjernica Dobre proizvođačke prakse (Izvještaj GMP inspekcije) na osnovu nalaza inspekcije i Zapisnika o GMP provjeri, a u slučaju utvrđenih neusaglašenosti i na osnovu pisanog izjašnjenja podnosioca zahtjeva.

Član 20

GMP sertifikatom se dokazuje usaglašenost sa GMP smjernicama za mjesto proizvodnje veterinarskog lijeka u trenutku sprovođenja inspekcije za period od najviše tri godine od dana sprovođenja inspekcije.

Izuzetno od stava 1 ovog člana, Institut može da odluči da se rok važenja GMP sertifikata produži ili skрати na osnovu procjene upravljanja rizicima.

Član 21

Ako se u sprovođenju inspekcijskog nadzora utvrdi da proizvođač ne obavlja djelatnost u skladu sa zahtjevima dobre proizvođačke prakse Institut može da suspenduje, odnosno ukine GMP sertifikat ili izda Izjavu o neusaglašenosti sa GMP smjernicama.

IV PRELAZNE I ZAVRŠNE ODREDBE

Član 23

Stupanjem na snagu ovoga Pravilnika prestaje da važi Pravilnik o bližim uslovima i načinu utvrđivanja ispunjenosti uslova za obavljanje proizvodnje lijekova („Službeni list CG”, broj 72/15).

Član 24

Odredbe člana 4 stav 3, člana 8 stav 1 u dijelu koji se odnosi na uvoz, člana 9 stav 3 u dijelu koji se odnosi na uvoz, člana 13 stav 1 u dijelu koji se odnosi na uvoz i člana 17 ovog pravilnika primjenjivaće se od dana pristupanja Crne Gore Evropskoj uniji.

Član 25

Ovaj pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objavljivanja u „Službenom listu Crne Gore”.

Broj: 3020/26/86/9-1364

U Podgorici, 19.02.2026. godine

Predsjednik Upravnog odbora
dr **Jovan Milić**, spec. oftalmologije, s.r.

* U ovaj pravilnik prenijete su odredbe Direktive Komisije broj 91/412/EEC od 23. jula 1991. godine o načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse za veterinarske lijekove

Na osnovu člana 279 stav 1 tačka 2 Zakona o lijekovima („Službeni list CG” broj 14/26), objavljuju se

SMJERNICE DOBRE DISTRIBUTIVNE PRAKSE AKTIVNIH SUPSTANCI KOJE SE KORISTE KAO POLAZNI MATERIJALI U PROIZVODNJI VETERINARSKIH LJEKOVA

UVOD

- (1) Član 93(1)(j) Regulative (EU) 2019/6, a koji je implementiran u član 269 stav 3 tačka 10 Zakona o lijekovima, zahtijeva od nosilaca dozvole za proizvodnju da kao polazne materijale koriste samo aktivne supstance koje su proizvedene u skladu sa dobrom proizvođačkom praksom za aktivne supstance i distribuirane u skladu sa dobrom distributivnom praksom za aktivne supstance, te je iz tog razloga ovim smjernicama u potpunosti je implementirana delegirana regulativa (EU) 2021/1280 (*Commission Implementing Regulation (EU) 2021/1280 of 2 August 2021*).
- (2) Član 95(1) Regulative (EU) 2019/6, a koji je implementiran u član 274 stav 1 Zakona o lijekovima zahtijeva od uvoznika, proizvođača i distributera aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove, a koji imaju sjedište u Evropskoj uniji, da se pridržavaju dobre proizvođačke prakse ili dobre distributivne prakse, u zavisnosti od slučaja.
- (3) Mjere dobre distributivne prakse trebalo bi da obezbijede identitet, integritet, sljedljivost i kvalitet aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove tokom njihovog kretanja od prostorija gdje se proizvode do proizvođača veterinarskih lijekova putem različitih načina transporta i korišćenjem različitih metoda skladištenja, kao i da te aktivne supstance ostanu u legalnom lancu snabdijevanja tokom skladištenja i transporta.
- (4) Postoji nekoliko međunarodnih standarda i smjernica o dobroj distributivnoj praksi za aktivne supstance za lijekove za humanu upotrebu. Na nivou Evropske unije, smjernice o dobroj distributivnoj praksi su usvojene samo u pogledu aktivnih supstanci za lijekove za humanu upotrebu koja je implementirana zakonom kojim se uređuju lijekovi i podzakonskim propisima za sprovođenje tog zakona i objavljene na internet stranici Instituta 12.10.2020. godine. Odgovarajuće mjere u veterinarskoj oblasti trebalo bi da uzmu u obzir iskustvo stečeno primjenom trenutnog sistema u skladu sa Direktivom 2001/83/EC Evropskog parlamenta i Savjeta, u svijetlu sličnosti i potencijalnih razlika između zahtjeva o dobroj distributivnoj praksi za aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za lijekove za humanu upotrebu i za veterinarske lijekove.
- (5) Značajan broj aktivnih supstanci se koristi kao polazni materijal kako za lijekove za humanu upotrebu, tako i za veterinarske lijekove. Uvoznici, proizvođači i distributeri često rade sa takvim aktivnim supstancama. Pored toga, inspekcije dobre distributivne prakse za obje vrste lijekova često treba da obavljaju isti stručnjaci nadležnog organa. Stoga, kako bi se izbjeglo nepotrebno administrativno opterećenje industrije i nadležnih organa, praktično je primijeniti slične mjere u veterinarskoj oblasti kao i u humanoj, osim ako specifične potrebe ne nalažu drugačije.
- (6) Da se ne bi negativno uticalo na dostupnost veterinarskih lijekova, zahtjevi dobre distributivne prakse za aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove ne bi trebalo da budu strožiji od odgovarajućih zahtjeva za one koje se koriste kao polazni materijali za lijekove za humanu upotrebu.
- (7) Mjere dobre distributivne prakse za aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove, utvrđene ovim smjernicama, trebalo bi da obezbijede usklađenost sa mjerama za sprovođenje dobre proizvođačke prakse za veterinarske lijekove i aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali, propisani članom 93(2) Regulative (EU) 2019/6, a koji je implementiran u član 269 stav 3 tačka 2 Zakona o lijekovima i dobroj distributivnoj praksi za veterinarske lijekove, predviđenom članom 99(6) te Regulative koji je implementiran u članu 283 stav 4 Zakona o lijekovima, i da ih dopunjuju.

- (8) Relevantne odjeljke dobre distributivne prakse za aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove treba da poštuju i treće strane uključene u distribuciju aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove i trebalo bi da budu dio njihovih ugovornih obaveza. Potreban je dosljedan pristup svih partnera u lancu snabdijevanja kako bi se postigao uspjeh u borbi protiv falsifikovanih aktivnih supstanci koje se koriste kao polazne materije za veterinarske lijekove.
- (9) Sistem kvaliteta je neophodan kako bi se obezbijedilo postizanje ciljeva dobre distributivne prakse i trebalo bi da jasno definiše odgovornosti, procese i principe upravljanja rizicima u vezi sa aktivnostima lica koja su uključena u cijeli lanac distribucije. Taj sistem kvaliteta treba da bude odgovornost menadžmenta organizacije, zahtijeva njihovo vođstvo i aktivno učešće i treba da bude podržan posvećenošću osoblja.
- (10) Pravilna distribucija aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove značajno zavisi od adekvatnog broja kompetentnog osoblja za obavljanje svih zadataka za koje su odgovorni uvoznici, proizvođači i distributeri aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove. Pojedinačne odgovornosti osoblja se dokumentuju i osoblje treba jasno da ih razumije.
- (11) Lica koja distribuiraju aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove treba da imaju odgovarajuće i adekvatne prostorije, instalacije i opremu, kako bi se obezbijedilo pravilno skladištenje i distribucija aktivnih supstanci za veterinarske lijekove.
- (12) Dobra dokumentacija treba da bude suštinski dio svakog sistema kvaliteta. Pisana dokumentacija treba da bude obavezna kako bi se spriječile greške iz usmene komunikacije i omogućilo praćenje relevantnih operacija tokom distribucije aktivnih supstanci koje se koriste kao početni materijali za veterinarske lijekove. Sve vrste dokumenata treba da budu definisane i da se poštuju.
- (13) Procedure treba da opišu sve aktivnosti distribucije koje utiču na identitet, sljedljivost i kvalitet aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove.
- (14) Treba voditi i čuvati evidenciju o svim značajnim aktivnostima ili događajima kako bi se obezbijedilo praćenje porijekla i odredišta aktivnih supstanci koje se koriste kao početni materijali za veterinarske lijekove, kao i identifikacija svih dobavljača ili onih kojima se takve aktivne supstance isporučuju.
- (15) Sistem kvaliteta treba u potpunosti da opiše sve ključne operacije u odgovarajućoj dokumentaciji.
- (16) Reklamacije, povraćaj i povlačenje proizvoda treba pažljivo evidentirati i obrađivati u skladu sa utvrđenim procedurama. Evidencije treba staviti na raspolaganje nadležnim organima. Procjena vraćenih aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove treba da se izvrši prije bilo kakvog odobrenja za preprodaju.
- (17) Svaka aktivnost obuhvaćena dobrom distributivnom praksom za aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove, a koja se povjerava, treba da bude pravilno definisana i dogovorena kako bi se izbjegli nesporazumi, koji bi mogli uticati na integritet takvih supstanci. Pisani ugovor između davaoca ugovora i primaoca ugovora treba jasno da utvrdi obaveze svake strane.
- (18) Redovne interne provjere su neophodne za praćenje sprovođenja i usaglašenosti sa dobrom distributivnom praksom za aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove.
- (19) Mjere predviđene ovim smjernicama su u skladu sa mišljenjem Stalnog odbora za veterinarske lijekove iz člana 145 Regulative (EU) 2019/6.

POGLAVLJE I

OPŠTE ODREDBE

Predmet i područje primjene

Član 1

1. Ove smjernice utvrđuju mjere o dobroj distributivnoj praksi za aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove.
2. Ove smjernice se primjenjuje na uvoznike i distributere aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove, i na proizvođače koji distribuiraju aktivne supstance koje su proizveli, a koriste se kao polazni materijali za veterinarske lijekove.
3. Ove smjernice se ne primjenjuje na intermedijere aktivnih supstanci koji se koriste za veterinarske lijekove.

Definicije

Član 2

Izrazi upotrijebljeni u ovoj smjernici imaju sljedeće značenje:

- (a) **dobra distributivna praksa za aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove** je dio obezbjeđenja kvaliteta u cijelom lancu snabdijevanja koji obezbjeđuje da se kvalitet aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove održava u svim fazama lanca snabdijevanja, od mjesta proizvodnje aktivnih supstanci do proizvođača veterinarskih lijekova;
- (b) **sistem kvaliteta** je sveobuhvatan skup organizovanih aktivnosti usmjerenih na obezbjeđivanje nivoa kvaliteta aktivne supstance zahtijevanog za njihovu namijenjenu upotrebu;
- (c) **upravljanje rizikom kvaliteta** je sistematski proces procjene, kontrole, komunikacija i preispitivanja rizika kvaliteta aktivne supstance tokom životnog ciklusa aktivne supstance;
- (d) **nabavka** je pribavljanje, sticanje, nabavljanje ili kupovina aktivnih supstanci koje se upotrebljavaju kao polazni materijali za veterinarske lijekove od proizvođača, uvoznika ili drugih distributera;
- (e) **skladištenje** je čuvanje aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove;
- (f) **isporuka** su sve aktivnosti obezbjeđivanja, prodaje, donacije aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove distributerima, apotekama ili proizvođačima veterinarskih lijekova ili drugim licima u skladu sa nacionalnim zakonodavstvom;
- (g) **odstupanje** je odstupanje od odobrene dokumentacije ili utvrđenog standarda;
- (h) **procedura** je dokumentovani opis operativnih aktivnosti koje se sprovode, mjera opreza koje se preduzimaju i mjera koje se primjenjuju direktno ili indirektno, a koje su povezane sa distribucijom aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove;
- (i) **distribucija aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove** su sve aktivnosti koje se sastoje od nabavke, uvoza, skladištenja, isporučivanja ili izvoza aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove;
- (j) **dokumentacija** su pisane procedure, uputstva, ugovori, evidencije i podaci, u papirnom ili elektronskom obliku;
- (k) **potpisan (potpis)** je zapis fizičkog lica koje je sproveo određenu aktivnost ili pregled. Taj zapis može da bude u obliku inicijala, svojeručnog potpisa punim imenom i prezimenom, ličnog pečata ili naprednog elektronskog potpisa koji je definisan članom 3 stav 11 Regulative (EU) No 910/2014 of the Evropskog parlamenta i Savjeta;
- (l) **datum isteka roka upotrebe** je datum koji se nalazi na kontejneru/pakovanju aktivne supstance koja se koriste kao polazni materijal za veterinarske lijekove, koji određuje vrijeme u kom se

očekuje da će ta aktivna supstanca zadržati vrijednosti specificirane za rok trajanja ako se skladišti u definisanim uslovima i nakon koga se ne smije upotrebljavati;

- (m) **serija** je definisana količina početnog materijala, materijala za pakovanje ili proizvoda obrađenog u jednom procesu ili nizu procesa, tako da se očekuje da bude homogena;
- (n) **datum retestiranja** je datum kada se aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove ponovo ispituju da bi se obezbijedilo da su pogodne za dalju upotrebu;
- (o) **transport** je premještanje aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove između dva mjesta bez njihovog skladištenja u neopravdanom vremenskom periodu;
- (p) **broj serije** je jedinstvena kombinacija brojeva, slova i/ili simbola kojom se identifikuje serija (ili lot) i od koje istorijat proizvodnje i distribucije može da bude određen;
- (q) **kontaminacija** je neželjeno pojavljivanje nečistoća hemijske ili mikrobiološke prirode ili stranih materija u ili na sirovini, intermedijeru ili aktivnoj supstanci tokom proizvodnje, uzorkovanja, pakovanja ili ponovnog pakovanja, skladištenja ili transporta;
- (r) **kalibracija** je postupak kojim se dokazuje da određeni instrument ili sredstvo za mjerenje daje rezultate u okviru specificiranih granica poređenjem sa rezultatima dobijenim referentnim ili sljedljivim standardom u odgovarajućem broju mjerenja;
- (s) **karantin** je status materijala koji su fizički ili na neki drugi efikasan način izolovani do donošenja odluke o njihovom odobravanju ili odbijanju;
- (t) **kvalifikacija** je dokazivanje da bilo koja oprema ispravno funkcioniše i da zaista dovodi do očekivanih rezultata;
- (u) **validacija** je dokumentovani program koji obezbjeđuje visok nivo sigurnosti da će određeni proces, metod ili sistem dosljedno davati rezultat koji zadovoljava prethodno određene kriterijume prihvatljivosti;
- (v) **falsifikovana aktivna supstanca koja se koristi kao polazni materijali za veterinarske lijekove** je svaka aktivna supstanca koja se koristi kao polazni materijali za veterinarske lijekove neistinito prikazana u pogledu:
 - (i) identiteta, uključujući pakovanje i obilježavanje, naziva ili sastava u pogledu bilo kog sastojka i jačine tih sastojaka;
 - (ii) porijekla, uključujući njenog proizvođača, zemlju proizvodnje, zemlju porijekla;
 - (iii) ili sljedljivosti, uključujući podatke i dokumentaciju u vezi sa korišćenim kanalima distribucije;

POGLAVLJE II

SISTEM KVALITETA

Razvoj i održavanje sistema kvaliteta

Član 3

1. Lica iz člana 1 stav 2 ovih smjernica su dužna da razvijaju i održavaju sistem kvaliteta.
2. Sistem kvaliteta mora da uzme u obzir veličinu, strukturu i složenost aktivnosti tih lica, kao i promjene koje su predviđene u vezi sa tim aktivnostima.
3. Lica iz člana 1 stav 2 ovih smjernica moraju da obezbijede da u svim djelovima sistema kvaliteta postoji dovoljan broj kompetentnog osoblja, kao i odgovarajućih prostorija, opreme i objekata.

Zahtjevi sistema kvaliteta

Član 4

1. Sistem kvaliteta mora da utvrdi odgovornosti, procese i principe upravljanja rizicima u pogledu kvaliteta.
2. Njime se obezbjeđuje da se:

- (a) aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove nabavljaju, uvoze, skladište, isporučuju ili izvoze na način koji je u skladu sa zahtjevima smjernica dobre distributivne prakse za aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove;
- (b) jasno definišu odgovornosti menadžmenta;
- (c) aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove isporučuju pravim primaocima u zadovoljavajućem periodu;
- (d) zapisi vode u vrijeme izvršavanja aktivnosti;
- (e) odstupanja se dokumentuju i istražuju;
- (f) sprovode odgovarajuće korektivne i preventivne mjere (*Corrective and Preventive Actions*, CAPA) kako bi se ispravila odstupanja i spriječilo njihovo ponavljanje, u skladu sa načelima upravljanja rizikom;
- (g) procjenjuju promjene koje mogu uticati na skladištenje i distribuciju aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove.

POGLAVLJE III

OSOBLJE

Lica odgovorna za sistem kvaliteta

Član 5

1. Lica iz člana 1 stav 2 ovih smjernica na svakoj lokaciji gdje se obavljaju aktivnosti distribucije određuju lice odgovorno za sistem kvaliteta.
2. Lice odgovorno za sistem kvaliteta mora imati definisana ovlašćenja i odgovornosti za obezbjeđivanje da se sistem kvaliteta implementira i održava, i lično je odgovorno za ispunjavanje svojih obaveza.
3. Lice odgovorno za sistem kvaliteta može da delegira svoje dužnosti, ali ne i odgovornosti.

Lica koja učestvuju u distribuciji aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove

Član 6

1. Odgovornosti svih zaposlenih koji su uključeni u distribuciju aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove utvrđuju se u pisanom obliku.
2. Osoblje mora biti obučeno o zahtjevima dobre distributivne prakse za aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove. Pored toga, osoblje mora imati odgovarajuće kompetencije i iskustvo kako bi se obezbijedilo da se sa aktivnim supstancama koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove pravilno rukuje, skladišti i distribuira.

Obuke osoblja

Član 7

1. Osoblju se obezbjeđuje početna i kontinuirana obuka u skladu sa njihovim opisom posla, bazirana na pisanim procedurama i u skladu sa pisanim programom obuke.
2. Lica iz člana 1 stav 2 ovih smjernica vode evidenciju o sprovedenim obukama koja se čuva, a efektivnost obuke se periodično provjerava i dokumentuje.

Higijena

Član 8

Lica iz člana 1 stav 2 ovih smjernica uspostavljaju odgovarajuće procedure koje se odnose na higijenu osoblja, uključujući lično zdravlje i odgovarajuću odjeću u vezi sa aktivnostima koje sprovode i prati se njihovo sprovođenje. Osoblje je dužno da se pridržava navedenih procedura.

POGLAVLJE IV

PROSTORIJE I OPREMA

Zahtjevi u pogledu prostorija i opreme

Član 9

1. Prostorije i oprema moraju biti odgovarajuće smješteni, projektovani, izgrađeni i održavani kako bi se obezbijedilo:
 - (a) odgovarajuće operacije, kao što su prijem, pravilno skladištenje, priprema isporuke, pakovanje i otprema;
 - (b) zaštita od kontaminacije, između ostalog putem narkotika, visoko senzibilizirajućih materijala, materijala visoke farmakološke aktivnosti ili toksičnosti;
 - (c) pravilna distribucija aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove.
2. Mora postojati dovoljno prostora, osvjetljenja i ventilacije kako bi se obezbijedilo potrebno odvajanje, odgovarajući uslovi skladištenja i čistoća.
3. Uređaji za praćenje koji su neophodni za garantovanje kvaliteta aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove podliježu kalibraciji u skladu sa sertifikovanim standardima koji se mogu pratiti, prema odobrenom rasporedu.
4. Aktivnosti prijema i otpreme, ako je moguće, obavljaju se na odvojenim mjestima. Ako to nije moguće, te aktivnosti se obavljaju u odvojeno vrijeme.
5. Prostorije za prijem aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove treba da zaštite isporuke od vremenskih uslova tokom istovara.
6. Prostor za prijem mora biti odvojen od prostora za skladištenje.
7. Odgovarajuća oprema za čišćenje i sredstva za čišćenje moraju se odabrati i koristiti tako da ne predstavljaju izvor kontaminacije.
8. Prostorije moraju biti zaštićene od ulaska ptica, glodara, insekata i drugih životinja. Program za suzbijanje glodara i štetočina mora biti sproveden i održavan, a njegova efikasnost mora biti kontrolisana.
9. Neispravna oprema se ne smije koristiti i mora biti uklonjena ili označena kao neispravna. Oprema mora da bude odložena na način koji sprečava bilo kakvu zloupotrebu.
10. Obezbjeđuju se odvojeni prostori za skladištenje primljenih, stavljenih u karantin, odbačenih, povučениh i vraćenih aktivnih supstanci koje se koriste kao početni materijali za veterinarske lijekove, uključujući i one sa oštećenim pakovanjem.
11. Svaki sistem koji zamjenjuje fizičko odvajanje, gdje je primjenljivo, kao što je elektronsko odvajanje zasnovano na kompjuterizovanom sistemu, mora da obezbijedi ekvivalentnu bezbjednost i mora biti predmet odgovarajuće validacije.
12. Odvojeni prostori i proizvodi moraju da budu označeni na odgovarajući način.

Pristup prostorijama

Član 10

Pristup mora biti kontrolisan, a prostorije moraju da budu na odgovarajući način obezbijeđene kako bi se spriječio neovlašćeni pristup.

POGLAVLJE V

DOKUMENTACIJA, PROCEDURE I EVIDENCIJA

Dokumentacija

Član 11

1. Dokumentacija mora da ispunjava sljedeće zahtjeve:
 - (a) lako je dostupna i obnovljiva;
 - (b) dovoljno je sveobuhvatna u pogledu obima aktivnosti lica iz člana 1 stav 2 ovih smjernica;
 - (c) sastavljena je na jeziku koji osoblje razumije;
 - (d) napisana je jasnim, nedvosmislenim jezikom.
2. Greške koje se nađu u dokumentaciji, ispravljaju se bez odlaganja, uz jasnu sljedljivost ko ih je i kada ispravio.
3. Svaka promjena u dokumentaciji potpisuje se i datira, a izmjena omogućava čitanje originalnih podataka. Razlog za promjenu se, po potrebi, evidentira.
4. Svaki zaposleni ima lak pristup kompletnoj dokumentaciji potrebnoj za obavljanje svojih zadataka.
5. Sva dokumentacija u vezi sa usaglašenošću lica iz člana 1 stav 2 ovih smjernica sa dobrom distributivnom praksom za aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove, kako je propisano ovim smjernicama, mora biti dostupna na zahtev Instituta.
6. Za sve sisteme zasnovane na papiru, elektronske i hibridne sisteme moraju da budu navedeni odnosi i kontrolne mjere za originalna dokumenta i zvanične kopije, rukovanje podacima i evidencije.

Procedure

Član 12

1. U pisanim procedurama opisuju se aktivnosti distribucije koje utiču na kvalitet aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove. To uključuje:
 - (a) prijem i pregled isporuka;
 - (b) skladištenje;
 - (c) čišćenje i održavanje prostorija, uključujući i kontrolu štetočina;
 - (d) evidentiranje uslova skladištenja;
 - (e) sigurnost zaliha u skladištu i pošiljki u tranzitu;
 - (f) povlačenje iz zaliha za prodaju;
 - (g) postupanje sa vraćenim aktivnim supstancama koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove;
 - (h) planove za povlačenje iz prometa.
2. Procedure se odobravaju, potpisuju i datiraju od strane lica odgovornog za sistem kvaliteta.
3. Posebna pažnja posvećuje se korišćenju validnih i odobrenih procedura. Dokumenti su jasni i sadrže odgovarajući nivo detalja. Navode se naslov, svrha i priroda dokumenta. Dokumenti se redovno revidiraju i ažuriraju. Na procedure se primjenjuje kontrola verzija. Uspostavlja se sistem kojim se nakon revizije dokumenta sprečava nenamjerno korišćenje prethodne verzije. Zamijenjene ili zastarjele procedure se uklanjaju sa radnih mjesta i arhiviraju.

Zapisi

Član 13

1. Zapisi su jasni, popunjavaju se u vrijeme sprovođenja svake posebne operativne aktivnosti, na način kojim se omogućava sljedljivost svih značajnih aktivnosti ili događaja.
2. Zapisi se čuvaju najmanje godinu dana nakon datuma isteka roka upotrebe serije aktivne supstance na koju se zapisi odnose. Za aktivne supstance sa datumom retestiranja, zapisi se čuvaju najmanje tri godine nakon što se distribuiraju cijela serija.
3. Zapisima se obezbjeđuje sljedljivost porijekla i odredišta aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove, tako da se mogu identifikovati svi koji aktivnu supstancu

isporučuju ili primaju. Zapisi se vode za svaku kupovinu i prodaju. Zapisi koji se čuvaju i koji su dostupni uključuju:

- (a) datum transakcije;
- (b) naziv ili oznaku aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove;
- (c) originalni broj serije proizvođača aktivne supstance;
- (d) količinu primljene ili otpremljene robe;
- (e) datum retestiranja ili rok trajanja;
- (f) ime ili naziv firme i stalna adresa ili registrovano mjesto poslovanja dobavljača i originalnog proizvođača aktivne supstance, ako nisu isti, ili špeditera ili primaoca robe;
- (g) narudžbenice;
- (h) tovarne listove, transportni i distributivni zapisi;
- (i) dokumenti o prijemu;
- (j) sertifikate analize, uključujući i one od proizvođača originalne aktivne supstance;
- (k) sve dodatne zahtjeve propisane nacionalnim zakonodavstvom.

POGLAVLJE VI OPERATIVNE AKTIVNOSTI

Provjera kvalifikovanosti i odobravanje dobavljača

Član 14

Kada se aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove nabavljaju od proizvođača, uvoznika ili distributera sa sjedištem u Crnoj Gori ili u Evropskoj Uniji, lica iz člana 1 stav 2 ovih smjernica moraju da provjere da li je odgovarajući proizvođač, uvoznik ili distributer registrovan u skladu sa članom 95 stav 1 Regulative (EU) 2019/6.

Prijem aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali

Član 15

1. Isporuke se prilikom prijema pregledaju kako bi se provjerilo da:
 - (a) kontejneri nijesu oštećeni;
 - (b) (ii) su svi sigurnosni pečati prisutni i da sa njima nije neovlašćeno rukovalo;
 - (c) je pravilno obilježena, uključujući povezanost naziva koji upotrebljava isporučilac sa internim nazivom, ako su različiti;
 - (d) su dostupne potrebne informacije, kao što je sertifikat analize;
 - (e) aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove i pošiljka odgovaraju narudžbi.
2. Aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove sa oštećenim pečatom, oštećenim pakovanjem ili one kod kojih se sumnja na moguću kontaminaciju podvrgavaju se karantinu fizički ili korišćenjem ekvivalentnog elektronskog sistema, a uzrok se istražuje.
3. Aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove koje podliježu posebnim mjerama skladištenja, npr. opojne droge i proizvodi koji za skladištenje zahtijevaju posebnu temperaturu ili vlažnost skladištenja, bez odlaganja se identifikuju i skladište u skladu sa pisanim uputstvima i zakonom kojim se uređuju lijekovi i podzakonskim propisima za sprovođenje tog zakona.
4. U slučaju da lica iz člana 1 stav 2 ovih smjernica sumnjaju da je neka aktivna supstanca koja se koristi kao polazni materijal za veterinarske lijekove koju je uvezao ili nabavio falsifikovana, odvaja je fizički ili korišćenjem ekvivalentnog elektronskog sistema i o tome obavještava Institut i drugi nadležni organ.

5. Odbijene aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove se identifikuju, kontrolišu i drže u karantinu da bi se spriječilo njihovo neovlašćeno korišćenje u proizvodnji i dalja distribucija. Zapisi o aktivnostima uništavanja su lako dostupni.

Skladištenje

Član 16

1. Aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove se skladište u uslovima određenim od strane proizvođača, npr. pod kontrolisanom temperaturom i vlažnošću, ako je potrebno i na način kojim se sprječava kontaminacija i/ili zamjena (*mix up*). Uslovi skladištenja se kontrolišu uz vođenje zapisa. Zapis redovno pregleda lice odgovorno za sistem kvaliteta.
2. Kada su potrebni posebni uslovi skladištenja, prostor za skladištenje je kvalifikovan i korišćen u okviru specificiranih granica.
3. Skladišni prostor je čist i bez otpadaka, prašine i štetočina. Preduzimaju se odgovarajuće mjere predostrožnosti protiv prolivanja i lomljenja, mikrobiološke i unakrsne kontaminacije.
4. Uspostavlja se sistem koji obezbjeđuje rotaciju zaliha, npr. prva izlazi ona kojoj prvoj ističe rok upotrebe ili datum retestiranja (*first expiry (retest date), first out*), sa redovnim i čestim provjerama da sistem ispravno funkcioniše. Elektronski sistemi skladištenja se validiraju.
5. Aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove kojima je istekao rok upotrebe odvajaju se od odobrenih zaliha, fizički ili ekvivalentnim elektronskim sistemom i ne isporučuju se.

Povjerene aktivnosti

Član 17

1. Kada je skladištenje ili transport aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove povjeren, distributer obezbjeđuje da primaoci ugovora poznaju i da se pridržavaju odgovarajućih uslova skladištenja i transporta.
2. Zaključuje se pisani ugovor između davaoca i primaoca ugovora, koji jasno utvrđuje dužnosti svake strane.
3. Primalac ugovora ne podugovara nijedan posao koji mu je povjeren ugovorom bez pisanog odobrenja davaoca ugovora.

Isporuke kupcima

Član 18

1. U slučaju nabavki u okviru Evropske unije, lica iz člana 1 stav 2 ovih smjernica aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove isporučuju samo distributerima, proizvođačima, apotekama ili osobama kojima je nacionalnim zakonodavstvom dozvoljeno isporučivati.
2. Aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove se transportuju u skladu sa uslovima određenim od proizvođača i na način kojim se ne utiče nepovoljno na njihov kvalitet. Zapisi se vode tako da se ni u jednom momentu ne izgubi identitet aktivne supstance, serije i kontejnera. Svi izvorni podaci na kontejneru treba da ostanu čitljivi. Preduzimaju se mjere kako bi se spriječio neovlašćeni pristup aktivnim supstancama koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove koji se transportuju.
3. Uspostavlja se sistem pomoću koga distribucija svake serije aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove može biti lako identifikovana, radi povlačenja.

Prenos informacija

Član 19

1. Lice iz člana 1 stav 2 ovih smjernica obavještava relevantnog kupca o svim informacijama i događajima za koje sazna i koji bi mogli da dovedu do prekida isporuke.

2. Lice iz člana 1 stav 2 ovih smjernica prenosi kupcu sve regulatorne informacije i informacije o kvalitetu dobijene od proizvođača aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove, a informacije dobijene od kupca dostavlja proizvođaču aktivne supstance.
3. Lice iz člana 1 stav 2 ovih smjernica koje isporučuje aktivnu supstancu kupcu i dostavlja naziv i adresu originalnog proizvođača te aktivne supstance i broj isporučene serije. Kupcu se obezbjeđuje kopija originalnog sertifikata analize proizvođača.
4. Lice iz člana 1 stav 2 ovih smjernica takođe dostavlja naziv i adresu originalnog proizvođača aktivne supstance na zahtjev Instituta. Originalni proizvođač može Institutu da odgovori direktno ili preko svojih ovlašćenih zastupnika (u ovom kontekstu ovlašćen se odnosi na ovlašćenje od proizvođača).

POGLAVLJE VII

POVRAĆAJI, REKLAMACIJE I POVLAČENJA IZ PROMETA

Reklamacije

Član 20

1. Sve reklamacije, pisane ili usmene, evidentiraju se i istražuju u skladu sa pisanim procedurama. U slučaju reklamacije koja se odnosi na kvalitet aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove lica iz člana 1 stav 2 ovih smjernica reklamaciju preispituje zajedno sa originalnim proizvođačem te aktivne supstance kako bi odlučili da li se preduzimaju dalje radnje sa drugim kupcima koji su mogli tu aktivnu supstancu da prime i/ili sa Institutom. Istragu razloga za reklamaciju i zapise vodi odgovarajuća strana.
2. Zapisi o reklamaciji uključuju:
 - (a) naziv i adresu podnosioca reklamacije;
 - (b) ime i funkciju, ako je odgovarajuće, telefonski broj lica koje je podnijelo reklamaciju;
 - (c) vrstu reklamacije, uključujući i naziv i broj serije te aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove;
 - (d) datum prijema reklamacije;
 - (e) inicijalno preduzetu radnju, uključujući datume i identitet lica koje je tu radnju preduzelo;
 - (f) sve aktivnosti praćenja;
 - (g) odgovor koji je dostavljen podnosiocu reklamacije, uključujući datum kada je odgovor poslat;
 - (h) konačnu odluku o seriji aktivne supstance.
3. Zapisi o reklamacijama se čuvaju radi procjene njihovih trendova, učestalosti reklamacija za svaku aktivnu supstancu i njihove ozbiljnosti, radi preduzimanja dodatnih i ako je potrebno, hitnih korektivnih mjera. Zapisi su na raspolaganju tokom inspekcije Instituta.
4. Kada se reklamacija odnosi na originalnog proizvođača aktivne supstance, zapisi koje vodi lice iz člana 1 tačka 2 ovih smjernica uključuju sve odgovore primljene od originalnog proizvođača aktivne supstance, uključujući i datum dostavljanja informacija.
5. U slučaju ozbiljne situacije ili situacije koja može biti opasna po život lica iz člana 1 tačka 2 ovih smjernica zatražiće savjet i pratiti instrukcije Instituta, odnosno drugog nacionalnog i/ili međunarodnog nadležnog organa.

Povraćaji

Član 21

1. Vraćene aktivne supstance koje se koriste kao početni materijali za veterinarske lijekove moraju biti označene kao vraćene i fizički odvojene ili, ako je dostupan ekvivalentan elektronski sistem, elektronski, do ishoda istrage o tim vraćenim aktivnim supstancama.
2. Aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove koji su otpremljeni iz prostorija lica iz člana 1 tačka 2 ovih smjernica, mogu se ponovo vratiti u zalihe za prodaju, samo ako su ispunjeni sljedeći uslovi:

- (a) aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove su u neotvorenom i neoštećenom spolnjem pakovanju i u dobrom su stanju;
 - (b) ako kupac može da dokaže da su aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove transportovani, skladišteni i da se njima rukovalo u skladu sa posebnim uslovima skladištenja;
 - (c) preostalo trajanje roka upotrebe je prihvatljivo;
 - (d) da su aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove pregledani i procijenjeni od strane dovoljno obučenog i kompetentnog lica, koje je za to ovlašćeno;
 - (e) da nije došlo do gubitka informacija ili sljedljivosti.
3. Procjena iz stava 2 ovog člana uzeće u obzir prirodu aktivne supstance koja se koristi kao polazni materijal za veterinarske lijekove, sve posebne uslove skladištenja koje zahtijeva i vrijeme proteklo od njene isporuke. Po potrebi i ako postoji bilo kakva sumnja u kvalitet vraćene aktivne supstance koja se koristi kao polazni materijal za veterinarske lijekove, zatražiće se savjet od originalnog proizvođača aktivne supstance.
4. Mora se voditi evidencija o vraćenim aktivnim supstancama koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove. Za svaki povraćaj, dokumentacija mora da sadrži sljedeće:
- (a) ime ili naziv lica i stalna adresa ili registrovano mjesto poslovanja primaoca koji vraća aktivnu supstancu;
 - (b) naziv ili oznaka aktivne supstance;
 - (c) broj serije aktivne supstance;
 - (d) vraćena količina aktivne supstance;
 - (e) razlog za povraćaj;
 - (f) podatak o upotrebi ili odlaganju vraćene aktivne supstance i evidencija o izvršenoj procjeni.
5. Samo odgovarajuće obučeno i ovlašćeno osoblje smije da donese odluku o vraćanju lijeka u zalihe vraćene aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove;
6. Aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove vraćene u zalihe za prodaju smještaju se tako da efektivno djeluje sistem da se prvo isporučuju lijekovi kojima prvo ističe rok upotrebe (*FEFO – first expiry, first out*).

Povlačenja

Član 22

1. Utvrđuje se procedura u kojoj se definišu slučajevi u kojima se razmatra povlačenje sa tržišta aktivne supstance koja se koristi kao polazni materijal za veterinarske lijekove.
2. U proceduri za povlačenje se navodi:
 - (a) ko se uključuje u procjenu informacija;
 - (b) na koji način se povlačenje inicira;
 - (c) ko se o povlačenju obavještava;
 - (d) kako se povučeni materijal tretira.
3. U povlačenje se uključuje lice odgovorno za sistem kvaliteta.

POGLAVLJE VIII INTERNE PROVJERE I ZAVRŠNA ODREDBA

Interne provjere

Član 23

1. Lica iz člana 1 tačka 2 ovih smjernica sprovode i vode zapise o sprovedenim internim provjerama radi praćenja implementacija i usaglašenosti sa Smjernicama dobre distributivne prakse aktivnih supstanci koje se koriste kao polazni materijali za veterinarske lijekove.

2. Redovne interne provjere se sprovode u skladu sa odobrenim planom utvrđenim u sistemu kvaliteta.
3. Interne provjere se sprovode nepristrasno i detaljno od strane imenovanog, kompetentnog osoblja kompanije.
4. Sve interne provjere se evidentiraju. Izvještaji sadrže sva zapažanja uočena tokom interne provjere. Primjerak izvještaja dostavlja se menadžmentu i drugim relevantnim licima.
5. Sprovode se potrebne korektivne i preventivne mjere (CAPA) i procjenjuje njihova efektivnost.

Stupanje na snagu

Član 24

Ove smjernice stupaju na snagu danom objavljivanja na internet stranici Instituta.

Broj: 3020/26/86/10-1364

U Podgorici, 19.02.2026. godine

Predsjednik Upravnog odbora,
dr **Jovan Milić**, spec. oftalmologije, s.r.

* U ovaj pravilnik prenijete su odredbe Implementirajuće Regulative Komisije (EU) broj 2021/1248 od 29. jula 2021. godine o mjerama dobre distributivne prakse za veterinarske lijekove