

Acest document reprezintă un instrument de documentare, iar instituțiile nu își asumă responsabilitatea pentru conținutul său.

► **B**            **DIRECTIVA 2001/82/CE A PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI A CONSILIULUI**  
**din 6 noiembrie 2001**  
**de instituire a unui cod comunitar cu privire la produsele medicamentoase veterinare**  
(JO L 311, 28.11.2001, p. 1)

Astfel cum a fost modificată prin:

		Jurnalul Oficial		
		NR.	Pagina	Data
► <b><u>M1</u></b>	Directiva 2004/28/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 31 martie 2004	L 136	58	30.4.2004
► <b><u>M2</u></b>	Directiva 2009/9/CE a Comisiei din 10 februarie 2009	L 44	10	14.2.2009
► <b><u>M3</u></b>	Regulamentul (CE) nr. 470/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 6 mai 2009	L 152	11	16.6.2009
► <b><u>M4</u></b>	Directiva 2009/53/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 18 iunie 2009	L 168	33	30.6.2009
► <b><u>M5</u></b>	Regulamentul (CE) nr. 596/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 18 iunie 2009	L 188	14	18.7.2009



**DIRECTIVA 2001/82/CE A PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI A  
CONSILIULUI**

**din 6 noiembrie 2001**

**de instituire a unui cod comunitar cu privire la produsele  
medicamentoase veterinare**

PARLAMENTUL EUROPEAN ȘI CONSILIUL UNIUNII EUROPENE,

având în vedere Tratatul de instituire a Comunității Europene, în special articolul 95,

având în vedere propunerea Comisiei,

având în vedere avizul Comitetului Economic și Social <sup>(1)</sup>,

hotărând în conformitate cu procedura stabilită la articolul 251 din tratat <sup>(2)</sup>,

întrucât:

- (1) Directiva 81/851/CEE a Consiliului din 28 septembrie 1981 privind apropierea legislativă a statelor membre cu privire la produsele medicamentoase veterinare <sup>(3)</sup>, Directiva 81/852/CEE a Consiliului din 28 septembrie 1981 privind apropierea legislativă a statelor membre cu privire la normele și protocoalele analitice, farmaco-toxicologice și clinice referitoare la testarea produselor medicamentoase veterinare <sup>(4)</sup>, Directiva 90/677/CEE a Consiliului din 13 decembrie 1990 de extindere a domeniului de aplicare a Directivei 81/851/CEE privind apropierea legislativă a statelor membre cu privire la produsele medicamentoase veterinare și de stabilire a unor dispoziții suplimentare privind produsele medicamentoase veterinare imunologice <sup>(5)</sup> și Directiva 92/74/CEE a Consiliului din 22 septembrie 1992 de lărgire a domeniului de aplicare a Directivei 81/851/CEE privind apropierea legilor, regulamentelor și normelor administrative cu privire la produsele medicamentoase veterinare și de stabilire a unor dispoziții suplimentare privind produsele medicamentoase veterinare homeopatice <sup>(6)</sup> au fost modificate în mod frecvent și substanțial; pentru claritate și temeinicie, se recomandă, prin urmare, codificarea directivelor menționate prin reunirea acestora într-un text unic.
- (2) Obiectivul esențial al normelor ce reglementează producția și distribuția produselor medicamentoase veterinare trebuie să fie protecția sănătății publice.
- (3) Cu toate acestea, acest obiectiv trebuie realizat prin mijloace care să nu împiedice dezvoltarea industriei farmaceutice și a comerțului cu produse medicamentoase în cadrul Comunității.
- (4) În măsura în care statele membre dispun deja de anumite legi, regulamente sau norme administrative care reglementează produsele medicamentoase veterinare, aceste dispoziții diferă cu privire la principii esențiale. Aceste diferențe constituie un impediment în calea comerțului cu produse medicamentoase în cadrul Comunității, afectând direct funcționarea pieței interne.
- (5) În consecință, aceste impedimente trebuie eliminate; întrucât acest lucru impune armonizarea dispozițiilor relevante.

<sup>(1)</sup> JO C 75, 15.3.2000, p. 11.

<sup>(2)</sup> Avizul Parlamentului European din 3 iulie 2001 (nepublicat încă în Jurnalul Oficial) și Decizia Consiliului din 27 septembrie 2001.

<sup>(3)</sup> JO L 317, 6.11.1981, p. 1. Directivă, astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 2000/37/CE a Comisiei (JO L 139, 10.6.2000, p. 25).

<sup>(4)</sup> JO L 317, 6.11.1981, p. 16. Directivă, astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 1999/104/CE a Comisiei (JO L 3, 6.1.2000, p. 18).

<sup>(5)</sup> JO L 373, 31.12.1990, p. 26.

<sup>(6)</sup> JO L 297, 13.10.1992, p. 12.

**▼B**

- (6) Este necesar, din punct de vedere al sănătății publice și al liberei circulații a produselor medicamentoase veterinare, ca autoritățile competente să dispună de toate informațiile utile privind produsele medicamentoase veterinare autorizate, sub formă de rezumate aprobate ale caracteristicilor produselor.
- (7) Cu excepția produselor medicamentoase care fac obiectul procedurii comunitare centralizate de autorizare, prevăzute de Regulamentul (CEE) nr. 2309/93 al Consiliului din 22 iulie 1993 de stabilire a procedurii comunitare de autorizare și supraveghere a produselor medicamentoase de uz uman și veterinar și de instituire a Agenției europene pentru evaluarea produselor medicamentoase <sup>(1)</sup>, o autorizație de introducere pe piață dintr-un stat membru ar trebui să fie recunoscută de autoritățile competente din celelalte state membre, cu excepția cazului în care există motive serioase pentru a presupune că autorizarea produsului medicamentos veterinar în cauză poate prezenta un risc pentru sănătatea umană sau cea a animalelor, sau pentru mediu; în cazul unui dezacord între statele membre cu privire la calitatea, siguranța și eficacitatea unui produs medicamentos, ar trebui să se procedeze la o evaluare științifică a subiectului în cauză la nivel comunitar, evaluare care să conducă la o decizie unică în domeniul în care statele membre sunt în dezacord și obligatorie pentru acestea. Această decizie ar trebui să fie adoptată printr-o procedură rapidă care să asigure cooperarea strânsă între Comisie și statele membre.
- (8) În acest scop, ar trebui instituit un Comitet pentru produsele medicamentoase veterinare, afiliat Agenției europene pentru evaluarea produselor medicamentoase, instituită prin Regulamentul (CEE) nr. 2309/93 menționat anterior.
- (9) Prezenta directivă constituie doar o etapă în obținerea liberei circulații a produselor medicamentoase veterinare. Cu toate acestea, în acest sens, în lumina experienței acumulate – în special de către Comitetul pentru produse medicamentoase veterinare – noi măsuri s-ar putea dovedi necesare în vederea eliminării obstacolelor rămase în calea liberei circulații.
- (10) Furajele cu conținut medicamentos nu fac parte din domeniul de aplicare al prezentei directive. Cu toate acestea, din motive legate de sănătatea publică și din considerente economice, este necesară interzicerea utilizării produselor medicamentoase neautorizate pentru fabricarea furajelor cu conținut medicamentos.
- (11) Noțiunile de influență vătămătoare și eficacitate terapeutică pot fi examinate numai dacă sunt corelate între ele și au doar o semnificație relativă, în funcție de progresul în domeniul cunoștințelor științifice și de destinația produsului medicamentos. Datele și documentele care trebuie să însoțească o cerere pentru o autorizație de introducere pe piață trebuie să demonstreze că eficacitatea terapeutică a produsului prevalează asupra riscurilor posibile. În caz contrar, cererea trebuie respinsă.
- (12) Autorizația de introducere pe piață ar trebui refuzată dacă produsul medicamentos nu are efect terapeutic sau dacă dovezile cu privire la acest efect sunt insuficiente. Prin conceptul de efect terapeutic trebuie să se înțeleagă efectul promis de producători.
- (13) Autorizația de introducere pe piață ar trebui de asemenea refuzată dacă perioada de așteptare indicată nu este suficient de lungă pentru a elimina pericolele pe care le reprezintă reziduurile pentru sănătate.

<sup>(1)</sup> JO L 214, 24.8.1993, p. 1. Regulament, astfel cum a fost modificat prin Regulamentul (CE) nr. 649/98 al Comisiei (JO L 88, 24.3.1998, p. 7).

**▼B**

- (14) Înaintea acordării unei autorizații de introducere pe piață a unui produs medicamentos imunologic veterinar, producătorul trebuie să demonstreze capacitatea sa de a produce loturi constante.
- (15) De asemenea, autoritățile competente ar trebui să fie abilitate să interzică utilizarea unui produs medicamentos veterinar imunologic dacă reacția imunologică a animalului tratat interferează cu un program național sau comunitar pentru diagnosticarea, eradicarea și controlul bolilor animale.
- (16) În primul rând, este de dorit să se prezinte utilizatorilor produselor medicamentoase homeopatice indicații foarte clare cu privire la caracterul homeopatic al acestora și să se ofere garanții suficiente cu privire la calitatea și siguranța acestora.
- (17) Normele referitoare la fabricarea, controlul și inspecția produselor medicamentoase veterinare homeopatice trebuie să fie armonizate, pentru a permite circulația produselor medicamentoase sigure și de bună calitate în întreaga Comunitate.
- (18) Având în vedere caracteristicile specifice ale produselor medicamentoase veterinare homeopatice menționate, de exemplu, concentrația foarte mică de principii active din conținutul acestora și dificultatea aplicării metodelor statistice convenționale în studiile clinice ale acestora, este de dorit să se prevadă o procedură de înregistrare simplificată, specială pentru produsele medicamentoase homeopatice tradiționale, care sunt introduse pe piață fără indicații terapeutice, într-o formă farmaceutică și la un dozaj care să nu prezinte riscuri pentru animale.
- (19) Se recomandă ca, în cazul produselor medicamentoase veterinare homeopatice, introduse pe piață cu indicații terapeutice sau sub o formă care ar putea prezenta riscuri ce trebuie să fie compensate de efectul terapeutic dorit, să se aplice normele obișnuite de reglementare a autorizației de introducere pe piață a produselor medicamentoase veterinare. Statele membre ar trebui să poată aplica norme speciale, pentru evaluarea rezultatelor testelor și studiilor clinice ce au drept scop stabilirea siguranței și eficacității acestor produse medicamentoase pentru animale de casă și specii exotice, cu condiția să notifice aceste norme Comisiei.
- (20) Pentru o protecție mai bună a sănătății umane și a animalelor și pentru evitarea suprapunerii inutile a eforturilor depuse în cursul examinării unei cereri de autorizație a introducerii pe piață, statele membre ar trebui să elaboreze, în mod sistematic, rapoarte de evaluare pentru fiecare produs medicamentos veterinar autorizat de acestea și să facă schimb de rapoarte la cerere. În afară de aceasta, un stat membru ar trebui să aibă posibilitatea de a suspenda examinarea unei cereri de autorizare a introducerii pe piață a unui produs medicamentos veterinar, care este cercetat în acel moment în alt stat membru, în vederea recunoașterii deciziei la care ajunge statul membru respectiv.
- (21) Pentru a facilita circulația produselor medicamentoase veterinare și a preveni repetarea controalelor dintr-un stat membru în altul, în cazul produselor medicamentoase veterinare ar trebui să se aplice condiții minime privind fabricația în țările terțe și importurile din acestea, precum și acordarea autorizațiilor aferente acestora.
- (22) Calitatea produselor medicamentoase veterinare fabricate în Comunitate ar trebui garantată prin impunerea respectării principiilor bunelor practici de fabricație pentru produse medicamentoase, indiferent de destinația finală a produselor medicamentoase.
- (23) De asemenea, ar trebui adoptate măsuri pentru a garanta că distribuitorii de produse medicamentoase veterinare sunt autorizați de statele membre și păstrează o evidență adecvată.

**▼B**

- (24) Standardele și protocoalele referitoare la efectuarea de studii și teste ale produselor medicamentoase veterinare sunt un mijloc eficient pentru controlul produselor respective și, prin urmare, pentru protecția sănătății publice, care poate facilita deplasarea acestor produse prin stabilirea de norme uniforme pentru studii și elaborarea de dosare, permițând autorităților competente să adopte decizii pe baza unor studii uniforme și prin trimitere la criterii uniforme, contribuind astfel la prevenirea diferențelor de evaluare.
- (25) Este recomandabilă stipularea mai precisă a cazurilor în care nu este necesară prezentarea rezultatelor testelor farmacologice și toxicologice sau ale studiilor clinice în vederea obținerii autorizației pentru un produs medicamentos veterinar care este similar în esență cu un produs inovator, având grijă, în același timp, ca formele inovatoare să nu fie dezavantajate. Cu toate acestea, există considerente de politică publică împotriva realizării de testări repetate pe animale fără o cauză precumpănitoare.
- (26) După instituirea pieței interne, se poate renunța la controalele specifice pentru garantarea calității produselor medicamentoase veterinare importate din țări terțe numai dacă au fost luate măsuri corespunzătoare de către Comunitate pentru asigurarea efectuării controalelor necesare în țara exportatoare.
- (27) Pentru a garanta permanent siguranța de utilizare a produselor medicamentoase veterinare, este necesar să se asigure adaptarea continuă a sistemelor comunitare de farmacovigilență, astfel încât să se țină seama de progresul științific și tehnic.
- (28) Pentru protecția sănătății publice, ar trebui colectate și evaluate datele relevante privind efectele adverse la oameni legate de utilizarea produselor medicamentoase veterinare.
- (29) Sistemele de farmacovigilență ar trebui să ia în considerare datele disponibile privind lipsa eficacității.
- (30) Pe lângă aceasta, colectarea de informații privind reacțiile adverse datorate utilizării fără respectarea indicațiilor, investigațiile privind valabilitatea perioadei de așteptare și posibilele probleme de mediu ar putea contribui la îmbunătățirea monitorizării cu regularitate a bunei utilizări a produselor medicamentoase veterinare.
- (31) Este necesar să se țină seama de schimbările care apar în urma armonizării internaționale a definițiilor, terminologiei și a evoluțiilor tehnologice în domeniul farmacovigilenței.
- (32) Utilizarea tot mai largă a mijloacelor electronice de comunicare a informațiilor privind reacțiile adverse la produsele medicamentoase veterinare introduse pe piață în Comunitate urmărește să permită crearea unui punct unic de raportare a reacțiilor adverse, garantând în același timp că aceste informații sunt comunicate autorităților competente din toate statele membre.
- (33) Este în interesul Comunității să asigure că sistemele de farmacovigilență veterinară pentru produsele medicamentoase autorizate la nivel central corespund cu cele pentru produsele medicamentoase autorizate prin alte proceduri.
- (34) Titularii de autorizații de introducere pe piață ar trebui să răspundă practic de farmacovigilența constantă pentru produsele medicamentoase veterinare pe care le introduc pe piață.
- (35) Se recomandă adoptarea măsurilor necesare pentru aplicarea prezentei directive, conform Deciziei 1999/468/CE a Consiliului din 28 iunie 1999 de stabilire a procedurilor pentru îndeplinirea competențelor de executare conferite Comisiei <sup>(1)</sup>.

(<sup>1</sup>) JO L 184, 17.7.1999, p. 23.

**▼B**

- (36) Pentru a îmbunătăți protecția sănătății publice, este necesar să se specifice că produsele alimentare pentru consum uman nu pot proveni de la animale care au fost utilizate la studii clinice pentru produse medicamentoase veterinare decât dacă a fost stabilită o limită maximă a reziduurilor pentru reziduurile produsului medicamentos veterinar în cauză în conformitate cu dispozițiile din Regulamentul (CEE) nr. 2377/90 al Consiliului din 26 iunie 1990 de instituire a unei proceduri comunitare pentru stabilirea limitelor maxime ale reziduurilor de produse medicamentoase veterinare în produse alimentare de origine animală <sup>(1)</sup>.
- (37) Se recomandă împuternicirea Comisiei pentru adoptarea modificărilor necesare pentru a adapta anexa I la progresul științific și tehnic.
- (38) Se recomandă ca prezenta directivă să nu aducă atingere obligațiilor statelor membre cu privire la termenele stabilite pentru transpunerea directivelor stabilite în anexa II partea B,

ADOPTĂ PREZENTA DIRECTIVĂ:

## TITLUL I

**DEFINIȚII***Articolul 1*

În sensul prezentei directive, termenii prezentați în continuare se definesc după cum urmează:

**▼M1**2. *Medicament veterinar:*

- (a) orice substanță sau combinație de substanțe prezentată ca având proprietăți de tratare sau de prevenire a bolilor animale sau
- (b) orice substanță sau combinație de substanțe care poate fi folosită sau administrată animalelor fie pentru restabilirea, corectarea sau modificarea funcțiilor fiziologice prin exercitarea unei acțiuni farmacologice, imunologice sau metabolice, fie pentru stabilirea unui diagnostic medical.

**▼B**4. *Substanță:*

Orice materie, indiferent de origine, care poate fi:

- umană, de exemplu,
  - sânge uman sau produse din sânge uman;
- animală, de exemplu,
  - microorganisme, animale întregi, părți din organe, secreții animale, toxine, extracte, produse din sânge;
- vegetală, de exemplu,
  - microorganisme, plante, părți din plante, secreții vegetale, extracte;
- chimică, de exemplu,
  - elemente, materiale chimice existente în natură și produse chimice obținute prin modificare chimică sau sinteză.

<sup>(1)</sup> JO L 224, 18.8.1990, p. 1. Regulament, astfel cum a fost modificat ultima dată prin Regulamentul (CE) nr. 1274/2001 al Comisiei (JO L 175, 28.6.2001, p. 14).

**▼B**5. *Preamestec pentru furaje cu conținut medicamentos:*

Orice produs medicamentos veterinar preparat în prealabil în vederea fabricării ulterioare a furajelor cu conținut medicamentos.

6. *Furaje cu conținut medicamentos:*

Orice amestec dintre unul sau mai multe produse medicamentoase veterinare și unul sau mai multe furaje care este gata preparat pentru introducerea pe piață și care este destinat hrănirii animalelor fără a fi prelucrat ulterior, datorită proprietăților sale curative sau preventive sau altor proprietăți specifice unui produs medicamentos conform punctului 2.

7. *Produs medicamentos veterinar imunologic:*

Un produs medicamentos veterinar administrat animalelor pentru a produce imunitate activă sau pasivă sau pentru a diagnostica starea de imunitate.

**▼M1**8. *Medicament homeopatic veterinar:*

Orice medicament homeopatic veterinar preparat din substanțe denumite remedii homeopatice în conformitate cu procedura de fabricație homeopatică descrisă în Farmacopeea Europeană sau, în absența acesteia, în farmacopeile utilizate în prezent în mod oficial în statele membre. Un medicament homeopatic veterinar poate conține mai multe principii.

9. *Perioadă de așteptare:*

Perioada necesară între ultima administrare a medicamentului veterinar animalelor, în condiții normale de utilizare și în conformitate cu dispozițiile prezentei directive și fabricarea de alimente provenind de la aceste animale, pentru a proteja sănătatea publică garantând că aceste produse alimentare nu conțin o cantitate de reziduuri care depășește limitele maxime pentru substanțe active prevăzute de Regulamentul (CEE) nr. 2377/90.

10. *Reacție adversă:*

O reacție la un medicament veterinar care este dăunătoare și neintenționată și care apare la dozele folosite în mod obișnuit la animale pentru profilaxia, diagnosticarea sau tratamentul bolii sau pentru restabilirea, corectarea sau modificarea unei funcții fiziologice.

**▼B**11. *Reacție adversă umană:*

O reacție nocivă și neintenționată, care apare la om ca urmare a expunerii la un produs medicamentos veterinar.

12. *Reacție adversă gravă:*

O reacție adversă care cauzează moartea, prezintă un pericol pentru viață, duce la o invaliditate sau incapacitate importantă, constă într-o anomalie congenitală/defect de naștere sau provoacă simptome permanente sau prelungite la animalele tratate.

13. *Reacție adversă neprevăzută:*

O reacție adversă, a cărei natură, severitate sau rezultat nu corespunde rezumatului caracteristicilor produsului.

14. *Rapoarte periodice actualizate referitoare la siguranță:*

Rapoartele periodice care cuprind informațiile înregistrate menționate la articolul 75.

15. *Studii de supraveghere ulterioare introducerii pe piață:*

Un studiu farmacoepidemiologic sau un studiu clinic realizat conform condițiilor din autorizația de introducere pe piață, efectuat în scopul

**▼B**

identificării și investigării gradului de pericol pentru siguranță aferent unui produs medicamentos veterinar autorizat.

16. *Utilizare fără respectarea indicațiilor:*

Utilizarea unui produs medicamentos veterinar care nu este conformă cu rezumatul caracteristicilor produsului, inclusiv utilizarea incorectă și abuzul grav de produsul medicamentos în cauză.

17. *Comerțul angro cu produse medicamentoase veterinare:*

Orice activitate care include cumpărarea, vânzarea, importul, exportul sau orice altă tranzacție comercială cu produse medicamentoase veterinare, indiferent dacă are sau nu ca rezultat obținerea de profituri, exceptând:

- distribuirea de către un producător a produselor medicamentoase veterinare produse de acesta;
- distribuirea cu amănuntul a produselor medicamentoase veterinare de către persoane abilitate să efectueze aceste distribuiri în conformitate cu articolul 66.

**▼MI**

17a. *Reprezentantul titularului autorizației de introducere pe piață:*

Persoana, cunoscută în mod obișnuit drept reprezentantul local, desemnată de titularul autorizației de introducere pe piață să îl reprezinte în statul membru în cauză.

18. *Agenția:*

Agenția Europeană pentru Medicamente instuită prin Regulamentul (CE) nr. 726/2004 <sup>(1)</sup>

19. *Riscuri legate de folosirea medicamentului:*

- orice risc legat de calitatea, siguranța și eficiența medicamentelor veterinare în ceea ce privește sănătatea animală sau umană;
- orice risc de efecte nedorite asupra mediului.

20. *Raport beneficii/riscuri:*

O evaluare a efectelor terapeutice pozitive ale medicamentului veterinar în raport cu riscurile definite mai sus.

21. *Rețetă veterinară:*

Orice rețetă pentru un medicament veterinar eliberată de un profesionist calificat în acest sens în conformitate cu legislația internă aplicabilă.

22. *Denumirea medicamentului veterinar:*

Denumirea, care poate fi fie o denumire inventată ce nu se poate confunda cu denumirea comună, fie o denumire comună sau științifică însoțită de marca comercială sau de numele titularului autorizației de introducere pe piață.

23. *Denumirea comună:*

Denumirea comună internațională, recomandată de către Organizația Mondială a Sănătății sau, în cazul în care nu există o astfel de denumire, denumirea comună obișnuită.

24. *Concentrație:*

Conținutul de substanțe active, exprimat cantitativ pe unitatea de doză, pe unitatea de volum sau greutate, în conformitate cu forma de dozare.

<sup>(1)</sup> JO L 136, 30.4.2004, p. 1.



**▼M1**

25. *Ambalaj direct:*

Recipientul sau orice altă formă de ambalaj care se află în contact direct cu medicamentul.

26. *Ambalaj exterior:*

Ambalajul în care este plasat ambalajul direct.

27. *Etichetă:*

Informațiile de pe ambalajul direct sau exterior.

28. *Prospectul însoțitor:*

Prospectul care conține informații destinate utilizatorului și care însoțește medicamentul.

**▼B**

## TITLUL II

## DOMENIUL DE APLICARE

**▼M1***Articolul 2*

(1) Prezenta directivă se aplică medicamentelor veterinare, inclusiv premixurilor pentru furajele medicamentoase, care urmează să fie introduse pe piața statelor membre și să fie preparate industrial sau printr-o metodă care implică un proces industrial.

(2) În caz de îndoială, în care, ținând seama de toate caracteristicile sale, un produs se poate încadra și la definiția unui „medicament veterinar” și la definiția unui produs reglementat de alte legi comunitare, se aplică dispozițiile prezentei directive.

(3) Fără să aducă atingere alineatului (1), prezenta directivă se aplică și substanțelor active utilizate ca materii prime în măsura prevăzută la articolele 50, 50a, 51 și 80 și, de asemenea, anumitor substanțe care pot fi utilizate ca medicamente veterinare cu proprietăți anabolizante, antiinfecțioase, antiparazitare, antiinflamatoare, hormonale sau psihotrope, în măsura prevăzută la articolul 68.

*Articolul 3*

(1) Prezenta directivă nu se aplică:

- (a) furajelor medicamentoase definite de Directiva 90/167/CEE a Consiliului din 26 martie 1990 de stabilire a condițiilor de reglementare a preparării, introducerii pe piață și utilizării furajelor medicamentoase în Comunitate <sup>(1)</sup>;
- (b) medicamentelor veterinare imunologice inactivate care sunt fabricate din agenți patogeni și antigeni obținuți dintr-un animal sau din animale de la o exploatare și care sunt utilizate pentru tratarea aceluși animal sau a aceluși animal de la respectiva exploatare din aceeași localitate;
- (c) medicamentelor veterinare bazate pe izotopi radioactivi;
- (d) oricăror aditivi reglementați de Directiva 70/524/CEE a Consiliului din 23 noiembrie 1970 privind aditivii din furaje <sup>(2)</sup>, în cazul în care aceștia sunt încorporați în furaje și în furajele complementare în conformitate cu directiva menționată și
- (e) fără să aducă atingere articolului 95, medicamentelor veterinare destinate studiilor de cercetare și dezvoltare.

<sup>(1)</sup> JO L 92, 7.4.1990, p. 42.

<sup>(2)</sup> JO L 270, 14.12.1970, p. 1, directivă astfel cum a fost modificată ultima dată prin Regulamentul (CE) nr. 1756/2002 (JO L 265, 3.10.2002, p. 1).

**▼ M1**

Cu toate acestea, furajele medicamentoase menționate la litera (a) pot fi preparate numai din premixuri autorizate în temeiul prezentei directive.

(2) Cu excepția dispozițiilor referitoare la posesia, prescrierea, eliberarea și administrarea medicamentelor veterinare, prezenta directivă nu se aplică:

- (a) nici unui medicament preparat într-o farmacie în conformitate cu o rețetă veterinară pentru un anumit animal sau un grup mic de animale, cunoscută în mod obișnuit sub denumirea de formulă magistrală și
- (b) nici unui medicament preparat într-o farmacie în conformitate cu indicațiile unei farmacopei și care urmează să fie furnizat direct utilizatorului final, cunoscută în mod obișnuit sub denumirea de formulă oficială.

**▼ B***Articolul 4*

(1) Statele membre pot prevedea ca prezenta directivă să nu se aplice produselor medicamentoase veterinare imunologice care nu sunt inactivate și care sunt fabricate din agenți patogeni și din antigeni obținuți de la un animal sau de la animale din același șeptel și sunt utilizate pentru tratarea animalului respectiv sau a animalelor din șeptelul respectiv, în aceeași localitate.

**▼ M1**

(2) În cazul medicamentelor veterinare destinate exclusiv peștilor din acvarii, păsărilor din colivii, porumbeilor călători, animalelor de terariu, rozătoarelor mici, precum și dihorilor și iepurilor ținute numai ca animale de casă, statele membre pot permite derogări, pe teritoriul lor, de la dispozițiile articolelor 5–8, cu condiția ca aceste produse să nu conțină substanțe a căror utilizare să necesite control veterinar și cu condiția să se ia toate măsurile posibile în scop de prevenire a folosirii neautorizate a produselor la alte animale.

**▼ B**

## TITLUL III

## INTRODUCEREA PE PIAȚĂ

## CAPITOLUL 1

## Autorizația de introducere pe piață

**▼ M1***Articolul 5*

(1) Nici un medicament veterinar nu poate fi introdus pe piața unui stat membru cu excepția cazului în care i s-a acordat o autorizație de introducere pe piață de către autoritățile competente din statul membru respectiv în conformitate cu prezenta directivă sau i s-a acordat o autorizație de introducere pe piață în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

Atunci când unui medicament veterinar i s-a acordat o autorizație inițială în conformitate cu primul paragraf, pentru orice specii, concentrații, forme farmaceutice, căi de administrare, forme de prezentare suplimentare, precum și pentru orice modificări și prelungiri se mai acordă o autorizație în conformitate cu primul paragraf sau acestea se includ în autorizația de introducere pe piață inițială. Toate aceste autorizații de introducere pe piață sunt considerate ca aparținând aceleiași autorizații globale de introducere pe piață, în special în scopul aplicării articolului 13 alineatul (1).

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață este răspunzător pentru introducerea pe piață a medicamentului. Desemnarea unui reprezentant nu îl exonerează pe titularul autorizației de introducere pe piață de răspundere juridică.

**▼M1***Articolul 6*

(1) Un medicament veterinar nu poate face obiectul unei autorizații de introducere pe piață pentru a fi administrat uneia sau mai multor specii folosite ca sursă de alimente cu excepția cazului în care substanțele active farmacologice pe care le conține nu figurează în anexele I, II sau III la Regulamentul (CEE) nr. 2377/90.

(2) În cazul în care o modificare a anexelor la Regulamentul (CEE) nr. 2377/90 le justifică, titularul autorizației de introducere pe piață sau, după caz, autoritățile competente, iau toate măsurile necesare pentru a modifica sau a revoca autorizația de introducere pe piață în termen de 60 de zile de la data la care modificarea anexelor la respectivul regulament a fost publicată în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

(3) Prin derogare de la alineatul (1), un medicament veterinar care conține substanțe active din punct de vedere farmacologic care nu figurează în anexele I, II sau III la Regulamentul (CEE) nr. 2377/90 poate fi autorizat pentru anumite animale din familia ecvideelor despre care se declară că nu sunt destinate sacrificării în vederea consumului uman, în conformitate cu Decizia 93/623/CEE a Comisiei din 20 octombrie 1993 de stabilire a documentului de identificare (pașaportul) care însoțește ecvideele înregistrate<sup>(1)</sup> și cu Decizia 2000/68/CE a Comisiei din 22 decembrie 1999 de modificare a Deciziei 93/623/CEE și de stabilire a identificării ecvideelor pentru creștere și producție<sup>(2)</sup>. Aceste medicamente veterinare nici nu includ substanțele active care apar la anexa IV la Regulamentul (CEE) nr. 2377/90, nici nu sunt destinate utilizării în tratamentul unor afecțiuni, specificate în rezumatul autorizat al caracteristicilor produsului, pentru care este autorizat un medicament veterinar destinat animalelor din familia ecvideelor.

**▼B***Articolul 7*

Dacă situația sanitară impune acest lucru, un stat membru poate autoriza introducerea pe piață sau administrarea la animale a produselor medicamentoase veterinare care au fost autorizate de un alt stat membru în conformitate cu prezenta directivă.

**▼M1***Articolul 8*

În eventualitatea unor boli epizootice grave, statele membre pot permite în mod provizoriu folosirea unor medicamente imunologice veterinare fără autorizație de introducere pe piață, în lipsa unui medicament corespunzător și după ce au informat Comisia cu privire la condițiile detaliate de folosire.

Comisia poate recurge la opțiunea prevăzută la primul paragraf atunci când această opțiune este prevăzută în mod expres de dispozițiile comunitare referitoare la anumite boli epizootice grave.

În cazul în care un animal este importat din sau exportat către o țară terță și, din acest motiv, face obiectul unor reglementări obligatorii în domeniul sănătății, un stat membru poate permite utilizarea, pentru animalul în cauză, a unui medicament imunologic veterinar pentru care nu există autorizație de introducere pe piață în statul membru în cauză, însă este autorizat în temeiul legislației țării terțe. Statele membre iau toate măsurile necesare referitoare la supravegherea importului și la utilizarea acestor produse imunologice.

**▼B***Articolul 9*

Nici un produs medicamentos veterinar nu poate fi administrat animalelor dacă nu a fost emisă autorizația de introducere pe piață, cu

<sup>(1)</sup> JO L 298, 3.12.1993, p. 45, decizie astfel cum a fost modificată de Decizia 2000/68/CE a Comisiei (JO L 23, 28.1.2000, p. 72).

<sup>(2)</sup> JO L 23, 28.1.2000, p. 72.

**▼ B**

excepția testelor pentru produse medicamentoase veterinare menționate la articolul 12 alineatul (3) litera (j) care au fost acceptate de autoritățile naționale competente, în urma notificării sau autorizării, în conformitate cu normele naționale în vigoare.

**▼ M1***Articolul 10*

(1) Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că, în cazul în care nu există un medicament veterinar autorizat într-un stat membru pentru o boală care afectează o specie de animale care nu sunt folosite ca sursă de alimente, medicul veterinar răspunzător poate, în mod excepțional și pe răspunderea personală directă, în special pentru a evita provocarea unei suferințe inacceptabile, să trateze animalul în cauză cu:

- (a) un medicament veterinar autorizat în statul membru în cauză în temeiul prezentei directive sau al Regulamentului (CE) nr. 726/2004 pentru a fi folosit la alte specii de animale sau pentru o altă afecțiune la aceeași specie sau
- (b) în cazul în care nu există nici un produs dintre cele menționate la litera (a), fie:
  - (i) cu un medicament de uz uman autorizat în statul membru în cauză, în conformitate cu Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului sau în temeiul Regulamentului (CE) nr. 726/2004 sau
  - (ii) în conformitate cu măsurile naționale specifice, cu un medicament veterinar autorizat într-un alt stat membru în conformitate cu prezenta directivă pentru folosire la aceeași specie sau la o altă specie pentru afecțiunea în cauză sau pentru alte afecțiuni sau
- (c) în cazul în care nu există nici un produs dintre cele menționate la litera (b) și în limitele legislației statelor membre în cauză, cu un medicament veterinar preparat extemporaneu de către o persoană autorizată în acest sens prin legislația internă, conform condițiilor din rețeta veterinară.

Medicul veterinar poate administra medicamentul personal sau, asumându-și răspunderea, poate însărcina o altă persoană să facă acest lucru.

(2) Prin derogare de la articolul 11, dispozițiile alineatului (1) din prezentul articol se aplică și tratamentului aplicat de către medicul veterinar unui animal din familia ecvideelor cu condiția să se fi declarat, în conformitate cu Deciziile 93/623/CEE și 2000/68/CE ale Comisiei, că acesta nu este destinat sacrificării în vederea consumului uman.

**▼ M5**

(3) Prin derogare de la articolul 11, Comisia stabilește o listă a substanțelor esențiale pentru tratarea ecvideelor și pentru care perioada de retragere de pe piață nu poate fi mai mică de șase luni în conformitate cu mecanismele de control prevăzute de Deciziile 93/623/CEE și 2000/68/CE.

Măsura respectivă, destinată să modifice elemente neesențiale ale prezentei directive, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menționată la articolul 89 alineatul (2a).

**▼ M1***Articolul 11*

(1) Statele membre iau măsurile necesare pentru a se asigura că, în cazul în care nu există un medicament veterinar autorizat într-un stat membru pentru o boală care afectează o specie de animale care sunt folosite ca sursă de alimente, medicul veterinar răspunzător poate, în mod excepțional și pe răspunderea sa personală directă, în special pentru

**▼ M1**

a evita provocarea unei suferințe inacceptabile, să trateze animalele în cauză dintr-o anumită exploatație cu:

- (a) un medicament veterinar autorizat în statul membru în cauză în temeiul prezentei directive sau al Regulamentului (CE) nr. 726/2004 pentru a fi folosit la alte specii de animale sau pentru o altă afecțiune la aceleași specii sau
- (b) în cazul în care nu există nici un produs dintre cele menționate la litera (a), fie cu:
  - (i) un medicament pentru uz uman autorizat în statul membru în cauză în conformitate cu Directiva 2001/83/CE sau în temeiul Regulamentului (CE) nr. 726/2004 sau
  - (ii) un medicament veterinar autorizat într-un alt stat membru în conformitate cu prezenta directivă pentru a fi folosit la aceeași specie sau la o altă specie folosită ca sursă de alimente, pentru afecțiunea în cauză sau pentru alte afecțiuni sau
- (c) în cazul în care nu există nici un produs dintre cele menționate la litera (b) și în limitele legislației statelor membre în cauză, un medicament veterinar preparat extemporaneu de către o persoană autorizată în acest sens prin legislația internă, conform condițiilor din rețeta veterinară.

Medicul veterinar poate administra medicamentul personal sau, asumându-și răspunderea, poate însărcina o altă persoană să facă acest lucru.

(2) Alineatul (1) se aplică cu condiția ca substanțele active din punct de vedere farmacologic incluse în medicamentul să fie enumerate în anexa I, II sau III la Regulamentul (CEE) nr. 2377/90 și ca medicul veterinar să precizeze o perioadă de așteptare adecvată.

Cu excepția cazului în care medicamentul utilizat indică o perioadă de așteptare pentru specia în cauză, perioada de așteptare specificată nu este mai mică de:

- 7 zile pentru ouă;
- 7 zile pentru lapte;
- 28 de zile pentru carnea de pasăre și mamifere, inclusiv grăsimea și organele interne;
- 500 de grade zile pentru carnea de pește.

**▼ M5**

Cu toate acestea, Comisia poate modifica aceste perioade de retragere specifice. Măsurile respective, destinate să modifice elemente neesențiale ale prezentei directive, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menționată la articolul 89 alineatul (2a).

**▼ M1**

(3) În ceea ce privește medicamentele homeopatice veterinare ale căror principii active sunt prevăzute de anexa II la Regulamentul (CEE) nr. 2377/90, perioada de așteptare prevăzută la al doilea paragraf al alineatului (2) se reduce la zero.

(4) În cazul în care medicul veterinar recurge la dispozițiile alineatelor (1) și (2) din prezentul articol, el ține evidențe adecvate referitoare la data examinării animalelor, detalii cu privire la proprietar, numărul animalelor tratate, diagnosticul, medicamentele prescrise, dozele administrate, durata tratamentului și perioadele de așteptare recomandate și ține la dispoziție aceste evidențe timp de cel puțin cinci ani pentru inspecții efectuate de către autoritățile competente.

(5) Fără să aducă atingere celorlalte dispoziții prezentei directive, statele membre iau toate măsurile necesare cu privire la importul, distribuția, eliberarea și informațiile referitoare la medicamentele a

**▼M1**

căror administrare la animalele folosite ca sursă de alimente este permisă de către aceste state în conformitate cu alineatul (1) litera (b) punctul (ii).

*Articolul 12*

(1) În scopul obținerii unei autorizații de introducere pe piață pentru un medicament veterinar în alt mod decât în conformitate cu procedura stabilită de Regulamentul (CE) nr. 726/2004, se depune o cerere la autoritatea competentă din statul membru în cauză.

În cazul medicamentelor veterinare destinate uneia sau mai multor specii folosite ca sursă de alimente, dar ale căror substanțe active din punct de vedere farmacologic nu au fost încă incluse, pentru speciile în cauză, în anexele I, II sau III la Regulamentul (CEE) nr. 2377/90, nu se poate solicita autorizație de introducere pe piață decât după ce s-a înaintat o cerere valabilă pentru stabilirea unor limite maxime ale reziduurilor în conformitate cu acest regulament. Între cererea valabilă pentru stabilirea unor limite maxime ale reziduurilor și cererea pentru autorizația de introducere pe piață trebuie să treacă cel puțin șase luni.

Cu toate acestea, în cazul medicamentelor veterinare menționate la articolul 6 alineatul (3), se poate solicita autorizație de introducere pe piață fără a înainta o cerere valabilă în conformitate cu Regulamentul (CEE) nr. 2377/90. Se depune toată documentația științifică necesară pentru a demonstra calitatea, siguranța și eficiența medicamentului veterinar menționată la alineatul (3).

(2) Autorizația de introducere pe piață se poate acorda numai solicitantului stabilit în Comunitate.

(3) Cererea de autorizație de introducere pe piață include toate informațiile administrative și toată documentația științifică necesare pentru a demonstra calitatea, siguranța și eficiența medicamentului veterinar în cauză. Dosarul se depune în conformitate cu anexa I și conține, cu precădere, următoarele informații:

- (a) numele sau denumirea comercială și adresa permanentă sau sediul social de desfășurare a activității al persoanei răspunzătoare pentru introducerea produsului pe piață și a producătorului sau producătorilor implicați, în cazul în care sunt persoane diferite, precum și adresa locurilor de fabricare;
- (b) denumirea medicamentului veterinar;
- (c) datele calitative și cantitative ale tuturor compușilor medicamentului veterinar, inclusiv ale denumirii comune internaționale (DCI) recomandate de către OMS, în cazul în care o astfel de DCI există, sau denumirea chimică;
- (d) descrierea metodei de fabricație;
- (e) indicațiile terapeutice, contraindicațiile și reacțiile adverse;
- (f) dozarea pentru diversele specii de animale cărora le este destinat medicamentul veterinar, forma farmaceutică, metoda și calea de administrare, precum și durata de utilizare propusă;
- (g) explicații pentru orice măsuri de precauție și siguranță care trebuie luate la momentul depozitării medicamentului veterinar, al administrării acestuia animalelor și eliminării deșeurilor, împreună cu o indicație referitoare la riscurile potențiale pe care le prezintă medicamentul veterinar pentru mediul înconjurător, sănătatea oamenilor, a animalelor sau pentru plante;
- (h) menționarea perioadei de așteptare în cazul medicamentelor destinate speciilor folosite ca sursă de alimente;
- (i) descrierea metodelor de testare folosite de producător;

▼ M1

- (j) rezultatele:
- testelor farmaceutice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice);
  - testelor de siguranță și ale studiului reziduurilor;
  - testelor preclinice și studiilor clinice;
  - testelor de evaluare a riscurilor pe care le prezintă medicamentul pentru mediul înconjurător. Acest impact trebuie studiat și trebuie să fie luate în considerare, de la caz la caz, dispozițiile speciale de limitare a sa.
- (k) o descriere detaliată a sistemului de farmacovigilență și, după caz, a sistemului de gestionare al riscurilor pe care îl va aplica solicitantul;
- (l) un rezumat, în conformitate cu articolul 14, al caracteristicilor produsului, o machetă a ambalajului direct și a ambalajului exterior ale medicamentului veterinar, împreună cu prospectul însoțitor, în conformitate cu articolele 58–61;
- (m) un document care să ateste că producătorul este autorizat în țara sa să fabrice medicamente veterinare;
- (n) copii ale tuturor autorizațiilor de introducere pe piață obținute într-un alt stat membru sau într-o țară terță pentru medicamentul veterinar în cauză, împreună cu o listă a statelor membre unde este în curs de examinare o cerere de autorizație depusă în conformitate cu prezenta directivă. Copii ale rezumatului caracteristicilor produsului propus de către solicitant în conformitate cu articolul 14 sau aprobat de către autoritatea competentă din statul membru în conformitate cu articolul 25 și copii ale prospectului propus, detalii cu privire la orice decizie de refuz al autorizării luată în Comunitate sau într-o țară terță, precum și motivația deciziei respective. Toate aceste informații sunt actualizate în mod periodic;
- (o) dovada că solicitantul dispune de serviciile unei persoane calificate, responsabile cu farmacovigilența și de mijloacele necesare pentru notificarea oricărei reacții adverse ce poate apărea fie în Comunitate, fie într-o țară terță;
- (p) în cazul medicamentelor veterinare destinate uneia sau mai multor specii folosite ca sursă de alimente, care conțin una sau mai multe substanțe active din punct de vedere farmacologic care nu au fost încă incluse, pentru speciile în cauză, în anexele I, II sau III la Regulamentul (CEE) nr. 2377/90, document care certifică faptul că o cerere valabilă pentru stabilirea unor limite maxime ale reziduurilor a fost depusă la Agenție în conformitate cu regulamentul menționat.

Documentele și datele legate de rezultatele testelor menționate la primul paragraf litera (j) sunt însoțite de rezumate detaliate și critice, redactate conform dispozițiilor articolului 15.

### Articolul 13

(1) Prin derogare de la articolul 12 alineatul (3) primul paragraf litera (j) și fără să aducă atingere legii privind protecția proprietății industriale și comerciale, solicitantul nu este obligat să furnizeze rezultatele testelor de siguranță și ale studiului reziduurilor sau ale testelor preclinice și ale studiilor clinice în cazul în care poate demonstra că medicamentul este un produs generic al unui medicament de referință care este sau a fost autorizat în temeiul articolului 5 timp de cel puțin opt ani într-un stat membru sau în Comunitate.

Un medicament veterinar generic autorizat în temeiul prezentei dispoziții nu se introduce pe piață mai devreme de zece ani de la data autorizării inițiale a produsului de referință.

**▼ M1**

Primul paragraf se aplică și în cazul în care medicamentul de referință nu a fost autorizat în statul membru în care se depune cererea pentru medicamentul generic. În acest caz, solicitantul indică în cerere statul membru în care medicamentul de referință este sau a fost autorizat. La cererea autorității competente din statul membru în care se depune cererea, autoritatea competentă din celălalt stat membru transmite, în termen de o lună, confirmarea că medicamentul de referință este sau a fost autorizat, împreună cu compoziția completă a produsului de referință și, după caz, altă documentație relevantă.

**▼ M5**

Cu toate acestea, perioada de zece ani prevăzută la paragraful al doilea se prelungește la 13 ani în cazul produselor medicamentoase veterinare pentru pești sau albine sau alte specii desemnate de Comisie.

Măsura respectivă, destinată să modifice elemente neesențiale ale prezentei directive prin completarea acesteia, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menționată la articolul 89 alineatul (2a).

**▼ M1**

- (2) În sensul prezentului articol:
- (a) „medicament de referință” înseamnă un produs autorizat în înțelesul articolului 5, în conformitate cu dispozițiile articolului 12;
- (b) „medicament generic” înseamnă un medicament care are aceeași compoziție calitativă și cantitativă în substanțe active și aceeași formă farmaceutică ca și medicamentul de referință și a cărui bioechivalență cu medicamentul de referință a fost demonstrată prin intermediul unor studii corespunzătoare de biodisponibilitate. Diferențele săruri, ester, eteri, izomeri, amestecuri de izomeri, complecși sau derivați provenind dintr-o substanță activă se consideră a fi aceeași substanță activă, în cazul în care proprietățile lor nu diferă în mod semnificativ în ceea ce privește siguranța și/sau eficiența. În astfel de cazuri, solicitantul trebuie să prezinte informații suplimentare destinate să ofere dovezi cu privire la siguranța și/sau eficiența sărurilor, esterilor sau derivaților substanței active autorizate. Diferențele forme farmaceutice cu eliberare imediată sunt considerate a fi una și aceeași formă farmaceutică. Solicitantul nu este obligat să efectueze studii de biodisponibilitate în cazul în care poate demonstra că medicamentul generic îndeplinește criteriile relevante definite de orientările detaliate aplicabile.
- (3) În cazul în care medicamentul veterinar nu se încadrează în definiția medicamentului generic prevăzută la alineatul (2) litera (b) sau în cazul în care bioechivalența nu poate fi demonstrată prin studii de biodisponibilitate sau în cazul unor modificări privind substanța sau substanțele active, indicațiile terapeutice, concentrația, forma farmaceutică sau calea de administrare în raport cu medicamentul de referință, se prezintă rezultatele testelor de siguranță și studiului ale reziduurilor corespunzătoare, precum și ale testelor preclinice sau studiilor clinice.
- (4) În cazul în care un medicament veterinar biologic similar unui medicament veterinar biologic de referință nu îndeplinește condițiile din definiția medicamentelor generice, în special din cauza diferențelor legate de materiile prime sau de procesele de fabricație a medicamentului veterinar biologic și a medicamentului veterinar biologic de referință, trebuie să se furnizeze rezultatele testelor preclinice sau studiilor clinice corespunzătoare referitoare la aceste condiții. Tipul și cantitatea datelor suplimentare care trebuie furnizate trebuie să îndeplinească criteriile relevante enunțate în anexa I și în orientările detaliate aferente. Nu se furnizează rezultatele altor teste și studii din dosarul medicamentului de referință.



▼ M1

(5) În cazul medicamentelor veterinare destinate uneia sau mai multor specii folosite ca sursă de alimente, care conțin o substanță activă nouă, neautorizată în Comunitate la 30 aprilie 2004, perioada de zece ani prevăzută la alineatul (1) al doilea paragraf se prelungește cu un an pentru fiecare prelungire a autorizației de introducere pe piață la o altă specie folosită ca sursă de alimente, în cazul în care substanța este autorizată în termen de cinci ani de la acordarea autorizației de introducere pe piață inițiale.

Cu toate acestea, această perioadă nu trebuie să depășească 13 ani în total pentru o autorizație de introducere pe piață pentru patru sau mai multe specii folosite ca sursă de alimente.

Prelungirea perioadei de zece ani la 11, 12 sau 13 ani pentru un medicament veterinar destinat speciilor folosite ca sursă de alimente se acordă numai în cazul în care titularul autorizației de introducere pe piață a depus inițial o și cerere pentru determinarea limitelor maxime ale reziduurilor stabilite pentru specia vizată în autorizație.

(6) Efectuarea studiilor și testelor necesare în vederea aplicării alineatelor (1)–(5) și cerințele practice care decurg din acestea nu se consideră a fi contrare drepturilor legate de brevete sau certificatelor de protecție suplimentară pentru medicamente.

*Articolul 13a*

(1) Prin derogare de la articolul 12 alineatul (3) primul paragraf litera (j) și fără să aducă atingere legii privind protecția proprietății industriale și comerciale, solicitantul nu este obligat să furnizeze rezultatele testelor de siguranță și studiului reziduurilor sau ale testelor preclinice și studiilor clinice în cazul în care poate demonstra că substanțele active din medicamentul veterinar sunt în uzul veterinar bine stabilit de minim zece ani în cadrul Comunității, având o eficiență recunoscută și un nivel acceptabil de siguranță în termenii condițiilor enunțate în anexa I. În acest caz, solicitantul prezintă documentația științifică adecvată.

(2) Raportul de evaluare publicat de către Agenție în urma evaluării unei cereri de stabilire a limitelor maxime ale reziduurilor în conformitate cu Regulamentul (CEE) nr. 2377/90 poate fi folosit într-o manieră corespunzătoare ca documentație, în special pentru testele de siguranță.

(3) În cazul în care un solicitant folosește documentația științifică pentru a obține o autorizație aplicabilă unei specii folosite ca sursă de alimente și depune, pentru același medicament și în vederea obținerii autorizației aplicabile altei specii folosite ca sursă de alimente, noi studii ale reziduurilor în conformitate cu Regulamentul (CEE) nr. 2377/90, împreună cu noi studii clinice, nu i se va permite unui terț să utilizeze aceste studii sau teste în temeiul articolului 13, pe o perioadă de trei ani de la acordarea autorizației pentru care au fost efectuate.

*Articolul 13b*

În cazul medicamentelor veterinare care conțin substanțe active care intră în compoziția medicamentelor veterinare autorizate, dar care nu au fost folosite încă în combinație în scopuri terapeutice, rezultatele testelor de siguranță și studiului reziduurilor, după caz, și ale noilor teste preclinice sau studii clinice legate de această combinație se furnizează în conformitate cu articolul 12 alineatul (3) primul paragraf litera (j), fără a fi necesar să se furnizeze referințe științifice referitoare la fiecare substanță activă în parte.

*Articolul 13c*

După acordarea autorizației de introducere pe piață, titularul autorizației de introducere pe piață poate permite utilizarea documentației farma-

▼ M1

ceutice, a celei referitoare la siguranță și reziduuri, a celei preclinice și clinice conținute în dosarul medicamentului veterinar, în vederea examinării unei cereri ulterioare pentru un medicament veterinar având aceeași compoziție calitativă și cantitativă în substanțe active și aceeași formă farmaceutică.

*Articolul 13d*

Prin derogare de la articolul 12 alineatul (3) primul paragraf litera (j) și în circumstanțe excepționale în ceea ce privește medicamentele imunologice veterinare, solicitantului nu i se va cere să furnizeze rezultatele anumitor teste de teren pe speciile țintă în cazul în care aceste teste nu pot fi efectuate din motive întemeiate, în special din cauza altor dispoziții comunitare.

*Articolul 14*

Rezumatul caracteristicilor produsului conține, în ordinea indicată mai jos, următoarele informații:

1. denumirea medicamentului veterinar urmată de concentrație și forma farmaceutică;
2. compoziția cantitativă și calitativă în substanțe active și în constituenți ai excipientului, a cărei cunoaștere este esențială pentru administrarea corectă a medicamentului. Se folosește denumirea comună sau descrierea chimică;
3. forma farmaceutică;
4. informații clinice:
  - 4.1. specia țintă;
  - 4.2. indicații terapeutice, cu specificarea speciei țintă;
  - 4.3. contraindicații;
  - 4.4. avertizări speciale pentru fiecare specie țintă;
  - 4.5. măsurile speciale de precauție la folosire, inclusiv măsurile speciale de precauție care trebuie luate de către persoana care administrează medicamentul animalelor;
  - 4.6. reacții adverse (frecvență și gravitate);
  - 4.7. folosirea în timpul sarcinii, lactației sau depunerii ouălor;
  - 4.8. interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune;
  - 4.9. cantitățile care trebuie administrate și calea de administrare;
  - 4.10. supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz;
  - 4.11. perioadele de așteptare pentru diverse produse alimentare, inclusiv cele pentru care perioada de așteptare este zero;
5. proprietățile farmacologice:
  - 5.1. proprietăți farmacodinamice;
  - 5.2. date farmacocinetice;
6. date farmaceutice:
  - 6.1. lista excipienților;
  - 6.2. incompatibilități majore;
  - 6.3. durata de păstrare, atunci când este necesar după reconstituirea medicamentului sau când ambalajul direct este deschis pentru prima dată;
  - 6.4. măsuri speciale de precauție în cazul depozitării;

**▼ M1**

- 6.5. natura și compoziția ambalajului direct;
- 6.6. măsuri speciale de precauție pentru eliminarea medicamentelor veterinare nefolosite sau a deșeurilor provenite din folosirea acestor produse, după caz;
7. titularul autorizației de introducere pe piață;
8. numărul (numerele) autorizației de introducere pe piață;
9. data primei autorizații sau data reînnoirii autorizației;
10. data revizuirii textului.

Pentru autorizarea în temeiul articolului 13, nu există obligația de a include părțile din rezumatul caracteristicilor de produs ale medicamentului de referință care fac trimitere la indicații sau forme de dozare care erau încă reglementate de legea brevetelor la data introducerii pe piață unui medicament generic.

*Articolul 15*

- (1) Solicitanții iau măsuri astfel încât înainte ca rezumatele detaliate și critice menționate la articolul 12 alineatul (3) al doilea paragraf să fie prezentate autorităților competente, ele să fie întocmite și semnate de persoane având calificarea tehnică sau profesională necesară, prezentată într-un succint curriculum vitae.
- (2) Persoanele având calificarea tehnică sau profesională menționată la alineatul (1) justifică orice recurgere la documentația științifică menționată la articolul 13a alineatul (1), în conformitate cu condițiile specificate în anexa I.
- (3) Un curriculum vitae concis al persoanelor menționate la alineatul (1) se anexează la rezumatele critice detaliate.

**▼ B**

## CAPITOLUL 2

**Dispoziții speciale aplicabile produselor medicamentoase veterinare homeopatice****▼ M1***Articolul 16*

- (1) Statele membre se asigură că medicamentele homeopatice veterinare produse și introduse pe piață în Comunitate sunt înregistrate sau autorizate în conformitate cu articolele 17, 18 sau 19, cu excepția cazului în care aceste medicamente veterinare sunt reglementate de o înregistrare sau autorizație acordată în conformitate cu legislația internă înainte de 31 decembrie 1993 sau la această dată. În cazul medicamentelor homeopatice înregistrate în conformitate cu articolul 17, se aplică articolul 32 și articolul 33 alineatele (1)–(3).
- (2) Statele membre stabilesc o procedură simplificată de înregistrare pentru medicamentele veterinare homeopatice menționate la articolul 17.
- (3) Prin derogare de la articolul 10, medicamentele homeopatice veterinare pot fi administrate animalelor care nu sunt folosite ca sursă de alimente pe răspunderea medicului veterinar.
- (4) Prin derogare de la articolul 11 alineatele (1) și (2), statele membre permit administrarea medicamentelor homeopatice veterinare destinate animalelor folosite ca sursă de alimente, ale căror constituenți activi apar în anexa II la Regulamentul (CEE) nr. 2377/90, pe răspunderea medicului veterinar. Statele membre iau măsurile corespunzătoare pentru a controla folosirea medicamentelor homeopatice veterinare înregistrate sau autorizate într-un alt stat membru în conformitate cu prezenta directivă în vederea administrării la aceeași specie.

**▼B***Articolul 17***▼M1**

(1) Fără să aducă atingere dispozițiilor Regulamentului (CEE) nr. 2377/90 de stabilire a limitelor maxime ale reziduurilor de substanțe active din punct de vedere farmacologic destinate animalelor folosite ca sursă de alimente, numai medicamentele homeopatice veterinare care îndeplinesc toate condițiile de mai jos pot face obiectul unei proceduri speciale, simplificate de înregistrare:

- (a) se administrează pe o cale descrisă în Farmacopeea Europeană sau, în lipsa acesteia, în farmacopeile oficiale utilizate în prezent în statele membre;
- (b) nici o indicație terapeutică specifică nu apare pe eticheta medicamentului veterinar și în nici o informație referitoare la acesta;
- (c) există un grad suficient de diluție pentru a garanta siguranța medicamentului. În special, medicamentul nu conține mai mult de o parte la 10 000 din tinctura-mamă.

**▼M5**

Comisia poate adapta literele (b) și (c) de la primul paragraf în cazul în care acest lucru pare justificat în lumina noilor dovezi științifice. Măsurile respective, destinate să modifice elemente neesențiale ale prezentei directive, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menționată la articolul 89 alineatul (2a).

**▼M1**

La data înregistrării, statele membre determină clasificarea pentru eliberarea medicamentului.

**▼B**

(2) Criteriile și regulamentul de procedură prevăzute în capitolul 3, cu excepția articolului 25, se aplică prin analogie procedurii de înregistrare simplificate, speciale, pentru produsele medicamentoase veterinare homeopatice menționate la alineatul (1), cu excepția dovedirii eficacității terapeutice.

**▼M1**

\_\_\_\_\_

**▼B***Articolul 18*

O cerere simplificată, specială, de înregistrare poate specifica o serie de produse medicamentoase derivate din aceeași materie primă sau aceleași materii prime homeopatice. Pentru a demonstra, în special, calitatea farmaceutică și omogenitatea produselor în cauză de la un lot la altul, cererea include următoarele documente:

- denumirea științifică sau altă denumire, prevăzută într-o farmacopee, a materiei prime sau materiilor prime homeopatice, împreună cu precizarea diferitelor căi de administrare, a formelor farmaceutice și a gradului de diluție ce urmează a fi înregistrat;
- dosarul cu descrierea modului de obținere și control ale materiei prime sau ale materiilor prime și justificarea naturii homeopate a acesteia/acestora, pe baza unei bibliografii adecvate; în cazul produselor medicamentoase veterinare homeopatice care conțin substanțe biologice, o descriere a măsurilor adoptate pentru a garanta absența agenților patogeni;

**▼M1**

— dosarul de fabricație și control pentru fiecare formă farmaceutică și descrierea metodei de diluare și a concentrației;

**▼B**

— autorizația de fabricație a produselor medicamentoase în cauză;

**▼B**

— copiile înregistrărilor și autorizațiilor obținute pentru aceleași produse medicamentoase în alte state membre;

**▼M1**

— una sau mai multe machete ale ambalajului exterior și ale ambalajului direct ale medicamentelor care urmează să fie înregistrate;

**▼B**

— date referitoare la stabilitatea produsului medicamentos;

**▼M1**

— perioada de așteptare propusă împreună cu toate justificările necesare.

*Articolul 19*

(1) Alte medicamente homeopatice veterinare decât cele prevăzute la articolul 17 alineatul (1) se autorizează în conformitate cu articolele 12, 13a, 13b, 13c, 13d și 14.

(2) Un stat membru poate introduce sau menține pe teritoriul său norme speciale pentru testele de siguranță, precum și pentru studiile preclinice și clinice ale medicamentelor homeopatice veterinare destinate speciilor de animale de casă și speciilor exotice care nu sunt folosite ca sursă de alimente, altele decât cele prevăzute la articolul 17 alineatul (1), în conformitate cu principiile și caracteristicile homeopatiei practicate în statul membru respectiv. În acest caz, statul membru în cauză notifică Comisiei reglementările speciale în vigoare.

**▼B***Articolul 20*

Prezentul capitol nu se aplică produselor medicamentoase veterinare homeopatice imunologice.

Dispozițiile din titlurile VI și VII se aplică produselor medicamentoase veterinare homeopatice.

## CAPITOLUL 3

**Procedura pentru autorizația de introducere pe piață****▼M1***Articolul 21*

(1) Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că procedura de acordare a autorizației de introducere pe piață pentru un medicament veterinar se încheie în termen de maximum 210 zile de la depunerea unei cereri valabile.

Cererile pentru autorizațiile de introducere pe piață a aceluiași medicament în două sau mai multe state membre se depun în conformitate cu articolele 31–43.

(2) În cazul în care un stat membru constată că o altă cerere de autorizație de introducere pe piață pentru același medicament este examinată într-un alt stat membru, statul membru respectiv refuză evaluarea cererii și îl informează pe solicitant că se aplică articolele 31–43.

*Articolul 22*

În cazul în care un stat membru este informat, în conformitate cu articolul 12 alineatul (3) litera (n), că un alt stat membru a autorizat un medicament veterinar care face obiectul unei cereri de autorizare în statul membru respectiv, acest stat membru respinge cererea, cu excepția cazului în care aceasta a fost depusă cu respectarea articolelor 31–43.

**▼M1***Articolul 23*

În vederea examinării cererii depuse în conformitate cu articolele 12–13d, autoritățile competente din statele membre:

1. verifică dacă documentația depusă în sprijinul cererii respectă articolele 12–13d și constată dacă au fost îndeplinite condițiile pentru emiterea unei autorizații de introducere pe piață;
2. pot trimite medicamentul, materiile prime ale acestuia și, după caz, produsele intermediare sau alte materii care intră în componența acestuia spre a fi testate de un Laborator oficial pentru controlul medicamentelor sau de un laborator desemnat de către un stat membru în acest scop, pentru a se asigura că metodele de testare folosite de producător și descrise în documentele cererii, în conformitate cu articolul 12 alineatul (3) primul paragraf litera (i) sunt satisfăcătoare;
3. pot verifica, în mod similar, în special prin consultarea unui laborator național sau comunitar de referință, dacă este satisfăcătoare metoda analitică utilizată pentru detectarea reziduurilor, prezentată de către solicitant în sensul articolului 12 alineatul (3) litera (j) a doua liniuță;
4. îi pot cere solicitantului, după caz, să furnizeze informații suplimentare în legătură cu elementele enumerate la articolele 12, 13a, 13b, 13c și 13d. În cazul în care autoritățile competente acționează în acest mod, termenele precizate la articolul 21 se suspendă până la furnizarea datelor suplimentare solicitate. În mod similar, aceste termene se suspendă pe orice termen care i se poate acorda solicitantului pentru a furniza explicații scrise sau verbale.

**▼B***Articolul 24*

Statele membre iau măsurile necesare pentru a se asigura că:

- (a) autoritățile competente verifică dacă producătorii și importatorii de produse medicamentoase veterinare din țări terțe sunt în măsură să le producă în conformitate cu detaliile furnizate în temeiul articolului 12 alineatul (3) litera (d) și/sau să efectueze controale în conformitate cu metodele descrise în documentele pentru cerere conform articolului 12 alineatul (3) litera (i);
- (b) autoritățile competente pot autoriza producătorii și importatorii de produse medicamentoase veterinare din țări terțe, în situații justificabile, să ia măsuri ca unele etape de fabricație și/sau unele dintre controalele menționate la litera (a) să fie efectuate de părți terțe; în aceste situații, verificările realizate de către autoritățile competente au loc, de asemenea, în unitățile în cauză.

**▼M1***Articolul 25*

(1) La acordarea autorizației de introducere pe piață, autoritatea competentă îl informează pe titular în legătură cu rezumatul caracteristicilor produsului pe care l-a aprobat.

(2) Autoritatea competentă ia toate măsurile necesare pentru a se asigura că informațiile referitoare la medicamentul veterinar și în special eticheta și prospectul însoțitor, sunt conforme cu rezumatul caracteristicilor produsului aprobat la data acordării autorizației de introducere pe piață sau ulterior.

(3) Autoritatea competentă face publică fără întârziere autorizația de introducere pe piață, împreună cu rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare medicament veterinar pe care l-a autorizat.

(4) Autoritatea competentă întocmește un raport de evaluare și comentarii cu privire la dosar, în legătură cu rezultatele testelor farmaceutice și de siguranță și ale studiului reziduurilor, precum și ale

**▼ M1**

studiilor preclinice și clinice ale medicamentului veterinar în cauză. Raportul de evaluare se actualizează ori de câte ori se fac publice noi informații care prezintă importanță pentru evaluarea calității, siguranței sau eficienței medicamentului veterinar în cauză.

Autoritățile competente fac public fără întârziere raportul de evaluare, împreună cu motivele care justifică avizul, după eliminarea tuturor informațiilor care prezintă caracter de confidențialitate comercială.

**▼ B***Articolul 26***▼ M1**

(1) Autorizația de introducere pe piață îi poate impune titularului să indice pe ambalajul direct și/sau pe ambalajul exterior, precum și pe prospectul însoțitor, în cazul în care acesta este cerut, alte informații esențiale pentru siguranță și protecția sănătății, inclusiv orice măsuri speciale de precauție referitoare la folosire și orice alte avertismente rezultate din studiile clinice și farmacologice prescrise la articolul 12 alineatul (3) litera (j) și la articolele 13-13d sau din experiența acumulată în cursul folosirii medicamentului veterinar după introducerea pe piață a acestuia.

(3) În situații excepționale și în urma consultării cu solicitantul, autorizația poate fi acordată sub rezerva obligației impuse solicitantului de a îndeplini anumite proceduri, în special privind siguranța medicamentului veterinar, informarea autorităților competente cu privire la orice incident legat de utilizarea sa și măsurile care trebuie adoptate. Această autorizație nu poate fi acordată decât pentru motive obiective și verificabile. Menținerea autorizației este în funcție de reevaluarea anuală a acestor condiții.

**▼ B***Articolul 27*

(1) După emiterea autorizației, titularul acesteia trebuie ca, în ce privește metodele de fabricație și control prevăzute la articolul 12 alineatul (3) literele (d) și (i), să țină seama de progresul științific și tehnic și să introducă toate modificările care ar fi necesare pentru a face posibile fabricația și controlul produsului medicamentos veterinar prin metode științifice acceptate în mod general.

Aceste modificări se prezintă, pentru aprobare, autorităților competente din statul membru în cauză.

**▼ M1**

(2) Autoritatea competentă îi poate cere solicitantului sau titularului autorizației de introducere pe piață să furnizeze cantități suficiente de substanțe pentru a permite desfășurarea controalelor de identificare a prezenței reziduurilor medicamentului veterinar în cauză.

La cererea autorității competente, titularul autorizației de introducere pe piață pune la dispoziție expertiza sa tehnică pentru a facilita punerea în aplicare a metodei analitice de detectare a reziduurilor medicamentelor veterinare în laboratorul național de referință desemnat în temeiul Directivei 96/23/CE a Consiliului din 29 aprilie 1996 privind măsurile de control care se aplică anumitor substanțe și a reziduurilor acestora existente în animalele vii și în produsele obținute de la acestea <sup>(1)</sup>.

(3) Titularul autorizației comunică de îndată autorității competente orice informații noi care ar putea atrage după sine modificarea datelor

<sup>(1)</sup> JO L 125, 23.5.1996, p. 10, directivă astfel cum a fost modificată prin Regulamentul (CE) nr. 806/2003 (JO L 122, 16.5.2003, p. 1).

**▼ M1**

sau documentelor prevăzute la articolele 12 alineatul (3), 13, 13a, 13b și 14 sau la anexa I.

În special, acesta comunică de îndată autorității competente orice interdicție sau restricție impusă de autoritățile competente din orice țară în care este introdus pe piață medicamentul veterinar, precum și orice alte informații noi care ar putea influența evaluarea beneficiilor și riscurilor respectivului medicament veterinar.

Pentru ca raportul beneficii/riscuri să poată fi evaluat în permanență, autoritatea competentă poate oricând să ceară titularului autorizației de introducere pe piață să comunice date care să demonstreze că raportul beneficii/riscuri rămâne favorabil.

(5) Titularul autorizației de introducere pe piață informează de îndată autoritățile competente, în vederea autorizării, cu privire la orice modificare pe care propune să o aducă datelor sau documentelor prevăzute la articolele 12–13d.

*Articolul 27a*

După acordarea autorizației de introducere pe piață, titularul autorizației informează autoritatea competentă din statul membru care a acordat-o cu privire la data introducerii efective pe piață a medicamentului veterinar în acel stat membru, ținând seama de diferitele prezentări autorizate.

Titularul notifică de asemenea autorității competente dacă produsul încetează să mai fie introdus pe piață în statul membru respectiv, în mod temporar sau permanent. Această notificare se face, cu excepția situațiilor excepționale, cu cel puțin două luni înaintea întreruperii introducerii pe piață a produsului.

La cererea autorității competente, în special în contextul farmacovigilenței, titularul autorizației de introducere pe piață îi furnizează acesteia toate datele legate de volumul vânzărilor medicamentului veterinar, precum și orice informație pe care o deține în legătură cu cantitățile prescrise.

**▼ M4***Articolul 27b*

Comisia adoptă dispozițiile corespunzătoare în vederea examinării modificărilor condițiilor pentru autorizațiile de introducere pe piață acordate în conformitate cu prezenta directivă.

Comisia adoptă aceste dispoziții sub forma unui regulament de punere în aplicare. Măsura respectivă, destinată să modifice elemente neesențiale ale prezentei directive prin completarea acesteia, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menționată la articolul 89 alineatul (2a).

**▼ M1***Articolul 28*

(1) Fără să aducă atingere alineatelor (4) și (5), o autorizație de introducere pe piață este valabilă timp de cinci ani.

(2) Autorizația se poate reînnoi după cinci ani pe baza unei reevaluări a raportului beneficii/riscuri.

În acest scop, titularul autorizației de introducere pe piață pune la dispoziția Agenției o listă consolidată a tuturor documentelor prezentate referitoare la calitate, siguranță și eficiență, inclusiv toate modificările aduse după acordarea autorizației de introducere pe piață, cu cel puțin șase luni înainte ca autorizația de introducere pe piață să expire în conformitate cu alineatul (1). Autoritatea competentă poate cere oricând solicitantului să depună documentele enumerate.



**▼M1**

(3) Odată reînnoită, autorizația de introducere pe piață este valabilă pe durată nedeterminată, cu excepția cazului în care autoritatea competentă decide, din rațiuni justificate legate de farmacovigilență, să recurgă la o altă reînnoire pe o perioadă de cinci ani, în conformitate cu alineatul (2).

(4) Orice autorizație care în termen de trei ani de la acordare nu este urmată de introducerea efectivă pe piață a medicamentului veterinar autorizat în statul membru care a acordat autorizația devine caducă.

(5) Atunci când un medicament veterinar autorizat, introdus pe piață în statul membru care a acordat autorizația, nu mai este prezent pe piață în statul membru respectiv pe o perioadă de trei ani consecutiv, autorizația acordată pentru medicamentul veterinar respectiv devine caducă.

(6) Autoritatea competentă poate, în situații excepționale și din rațiuni de sănătate umană sau animală, să acorde derogări de la alineatele (4) și (5). Aceste derogări se justifică temeinic.

**▼B***Articolul 29*

Acordarea autorizației nu diminuează responsabilitatea legală generală a producătorului și, după caz, a titularului autorizației.

**▼M1***Articolul 30*

Se refuză acordarea autorizației de introducere pe piață în cazul în care dosarul depus la autoritățile competente nu respectă articolele 12–13d și articolul 15.

De asemenea, se refuză acordarea autorizației de introducere pe piață în cazul în care, după analizarea documentelor și a datelor enumerate la articolele 12 și 13 alineatul (1), este clar că:

- (a) raportul beneficii/riscuri al medicamentului veterinar este nefavorabil în condițiile de utilizare autorizate; atunci când cererea se referă la un medicament de uz zootehnic, o atenție specială se acordă beneficiilor pentru sănătatea și bunăstarea animalelor, precum și siguranței consumatorului sau
- (b) produsul nu are nici un efect terapeutic sau solicitantul nu a furnizat dovezi suficiente ale acestui efect în ceea ce privește specia animală care urmează să fie tratată sau
- (c) compoziția calitativă sau cantitativă nu este cea specificată sau
- (d) perioada de așteptare recomandată de solicitant fie nu este suficient de lungă pentru a garanta că produsele alimentare obținute din animalul tratat nu conțin reziduuri care ar putea reprezenta un pericol pentru sănătatea consumatorului, fie este insuficient fundamentată sau
- (e) eticheta sau prospectul însoțitor propuse de solicitant nu respectă prezenta directivă sau
- (f) medicamentul veterinar este oferit spre vânzare pentru o utilizare interzisă de alte dispoziții comunitare.

Cu toate acestea, atunci când un cadru legislativ comunitar este în curs de adoptare, autoritatea competentă poate refuza autorizarea unui medicament veterinar în cazul în care această acțiune este necesară pentru protecția sănătății publice, a sănătății consumatorului sau a sănătății animalelor.

Solicitantul sau titularul autorizației de introducere pe piață își asumă responsabilitatea pentru corectitudinea documentelor și datelor prezentate.

▼ M1

## CAPITOLUL 4

**Procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată***Articolul 31*

- (1) Se instituie un grup de coordonare pentru analizarea oricărui subiect referitor la autorizația de introducere pe piață a unui medicament veterinar în două sau mai multe state membre în conformitate cu procedurile prevăzute de prezentul capitol. Agenția asigură secretariatul acestui grup de coordonare.
- (2) Grupul de coordonare este alcătuit dintr-un reprezentant al fiecărui stat membru numit pe o perioadă de trei ani, care se poate reînnoi. Membrii grupului de coordonare pot face demersuri pentru a fi însoțiți de experți.
- (3) Grupul de coordonare își stabilește regulamentul de procedură, care intră în vigoare după ce Comisia a dat aviz favorabil. Regulamentul de procedură se publică.

*Articolul 32*

- (1) În vederea acordării autorizației de introducere pe piață pentru un medicament veterinar în mai mult de un stat membru, solicitantul prezintă o cerere pe baza unui dosar identic în toate aceste state membre. Dosarul conține toate informațiile administrative și toată documentația științifică și tehnică descrisă în articolele 12–14. Documentele prezentate includ o listă a statelor membre vizate în cerere.

Solicitantul cere unuia dintre statele membre să acționeze în calitate de stat membru de referință și să întocmească un raport de evaluare cu privire la medicamentul veterinar în conformitate cu alineatele (2) sau (3).

După caz, raportul de evaluare conține o apreciere în sensul articolului 13 alineatul (5) sau al articolului 13a alineatul (3).

- (2) În cazul în care medicamentul veterinar a primit deja o autorizație de introducere pe piață la data cererii, statele membre în cauză recunosc autorizația de introducere pe piață acordată de statul membru de referință. În acest scop, titularul autorizației de introducere pe piață solicită statului membru de referință fie să întocmească un raport de evaluare cu privire la medicamentul veterinar, fie, după caz, să actualizeze orice raport de evaluare deja existent. Statul membru de referință întocmește sau actualizează raportul de evaluare în termen de 90 de zile de la primirea unei cereri valabile. Raportul de evaluare împreună cu rezumatul aprobat al caracteristicilor produsului, eticheta și prospectul însoțitor sunt transmise statelor membre în cauză și solicitantului.

- (3) În cazul în care medicamentul veterinar nu a primit autorizație până la data cererii, solicitantul îi cere statului membru de referință să întocmească un proiect de raport de evaluare, precum și proiecte ale rezumatului caracteristicilor produsului, ale etichetei și prospectului însoțitor. Statul membru de referință întocmește aceste proiecte în termen de 120 de zile de la primirea unei cereri valabile și le transmite statelor membre în cauză și solicitantului.

- (4) În termen de 90 de zile de la primirea documentelor menționate la alineatele (2) și (3), statele membre în cauză aprobă raportul de evaluare, rezumatul caracteristicilor produsului, precum și eticheta și prospectul, informând statul membru de referință în consecință. Statul membru de referință constată acordul tuturor părților, încheie procedura și îl informează pe solicitant în consecință.

- (5) Fiecare stat membru în care s-a prezentat o cerere potrivit alineatului (1) adoptă o decizie în conformitate cu raportul de evaluare aprobat, rezumatul caracteristicilor produsului și eticheta și

**▼M1**

prospectul însoțitor astfel aprobate, în termen de 30 de zile de la constatarea acordului.

*Articolul 33*

(1) În cazul în care, în termenul stabilit la articolul 32 alineatul (4), un stat membru nu poate aproba raportul de evaluare, rezumatul caracteristicilor produsului și eticheta și prospectul însoțitor din motive de risc major potențial pentru sănătatea oamenilor sau animalelor sau pentru mediul înconjurător, acesta își motivează poziția în mod detaliat și comunică motivele sale statului membru de referință, celorlalte state membre în cauză și solicitantului. Elementele dezacordului sunt de îndată comunicate grupului de coordonare.

În cazul în care un stat membru unde s-a depus o cerere invocă motivele menționate la articolul 71 alineatul (1), acesta nu mai este considerat drept un stat membru vizat de prezentul capitol.

(2) Comisia adoptă orientări care definesc riscul major potențial pentru sănătatea oamenilor sau animalelor sau pentru mediul înconjurător.

(3) În cadrul grupului de coordonare, toate statele membre menționate la alineatul (1) depun toate eforturile pentru a se ajunge la un acord asupra măsurilor care trebuie întreprinse. Acestea dau posibilitate solicitantului să își prezinte punctul de vedere oral sau în scris. În cazul în care în termen de 60 de zile de la comunicarea elementelor de dezacord grupului de coordonare, statele membre ajung la un acord, statul membru de referință constată acordul, încheie procedura și îl informează pe solicitant în consecință. Se aplică articolul 32 alineatul (5).

(4) În cazul în care statele membre nu reușesc să ajungă la un acord în termenul de 60 de zile, Agenția este informată de îndată în vederea aplicării procedurii prevăzute la articolele 36, 37 și 38. Agenției i se pune la dispoziție o descriere detaliată a problemelor în legătură cu care nu s-a putut ajunge la un acord și motivele acestui dezacord. Solicitantului i se pune la dispoziție o copie a acestor informații.

(5) De îndată ce solicitantul este informat că Agenția a fost sesizată în acest sens, acesta transmite de îndată Agenției o copie a informațiilor și documentelor menționate în articolul 32 alineatul (1) primul paragraf.

(6) În cazul prevăzut la alineatul (4), statele membre care au aprobat raportul de evaluare, rezumatul caracteristicilor produsului și eticheta și prospectul însoțitor din statul membru de referință pot, la cererea solicitantului, să acorde autorizație de introducere pe piață pentru medicamentul veterinar fără să mai aștepte rezultatul procedurii prevăzute la articolul 36. În acest caz, autorizația este acordată fără să aducă atingere rezultatului acestei proceduri.

*Articolul 34*

(1) În cazul în care același medicament veterinar face obiectul a două sau mai multe cereri de autorizație de introducere pe piață, prezentate în conformitate cu articolele 12–14, iar statele membre au adoptat decizii divergente privind autorizarea acelui medicament veterinar sau suspendarea ori revocarea autorizației, un stat membru, Comisia sau titularul autorizației de introducere pe piață poate sesiza Comitetul pentru medicamente de uz veterinar, denumit în continuare „comitetul”, în vederea aplicării procedurii prevăzute la articolele 36, 37 și 38.

(2) Pentru a promova armonizarea medicamentelor veterinare autorizate în Comunitate și a consolida eficiența dispozițiilor articolelor 10 și 11, statele membre transmit grupului de coordonare, până la 30 aprilie 2005, o listă a medicamentelor veterinare pentru care ar trebui întocmit un rezumat armonizat al caracteristicilor produsului.

**▼ M1**

Grupul de coordonare definitivează lista de medicamente, ținând seama de propunerile prezentate de toate statele membre și transmite această listă Comisiei.

Medicamentelor aflate pe listă li se aplică dispozițiile alineatului (1) în conformitate cu calendarul stabilit în cooperare cu Agenția.

Comisia, hotărând în cooperare cu Agenția și luând în considerare opiniile părților interesate, convine asupra listei finale și a calendarului.

*Articolul 35*

(1) În cazuri speciale prezentând interes pentru Comunitate, statele membre, Comisia sau solicitantul ori titularul autorizației de introducere pe piață sesizează comitetul în vederea aplicării procedurii prevăzute la articolele 36, 37 și 38 înainte de adoptarea unei decizii privind o cerere de autorizare a introducerii pe piață sau a suspendării ori revocării unei autorizații sau cu privire la orice modificare a condițiilor de autorizare a introducerii pe piață care apare necesară, în special pentru a ține seama de informațiile colectate conform titlului VII.

Statul membru în cauză sau Comisia identifică în mod clar subiectul care este supus atenției comitetului și îl informează pe solicitant sau pe titularul autorizației de introducere pe piață.

Statul membru și solicitantul sau titularul autorizației de introducere pe piață transmit comitetului toate informațiile disponibile referitoare la subiectul în cauză.

(2) În cazul în care sesizarea transmisă comitetului privește o grupă de medicamente sau o clasă terapeutică, Agenția poate limita procedura la anumite părți ale autorizației.

În acest caz, articolul 39 se aplică acestor medicamente numai în cazul în care fac obiectul procedurilor de autorizare prevăzute de prezentul capitol.

*Articolul 36*

(1) Atunci când se face trimitere la procedura prevăzută de prezentul articol, comitetul examinează problema respectivă și emite un aviz motivat în termen de 60 de zile de la data la care a fost sesizat.

Cu toate acestea, în cazurile deferite comitetului în conformitate cu articolele 34 și 35, comitetul poate prelungi această perioadă cu o altă perioadă de până la 90 de zile, luând în considerare opiniile titularilor autorizației de introducere pe piață în cauză.

În caz de urgență și la propunerea președintelui, comitetul poate conveni asupra unui termen mai scurt.

(2) În vederea examinării subiectului, comitetul numește pe unul dintre membrii săi pentru a acționa în calitate de raportor. Comitetul poate de asemenea numi experți independenți pentru a primi consultanță privind chestiuni specifice. La numirea experților, comitetul le stabilește sarcinile și specifică termenul de realizare a acestora.

(3) Înainte de emiterea avizului, comitetul oferă solicitantului sau titularului autorizației de introducere pe piață posibilitatea de a prezenta explicații verbale sau scrise, într-un termen pe care îl precizează.

Avizul comitetului este însoțit de un proiect de rezumat al caracteristicilor produsului și de proiecte ale etichetei și prospectului însoțitor.

După caz, comitetul poate invita orice altă persoană să furnizeze informații asupra subiectului care i-a fost sesizat.

▼ **M1**

Comitetul poate suspenda termenul menționat la alineatul (1) pentru a-i permite solicitantului sau titularului autorizației de introducere pe piață să-și pregătească explicațiile.

(4) Agenția informează de îndată solicitantul sau titularul autorizației de introducere pe piață atunci când avizul comitetului susține că:

- cererea nu îndeplinește criteriile de autorizare sau
- rezumatul caracteristicilor produsului propus de solicitant sau de titularul autorizației de introducere pe piață în conformitate cu articolul 14 ar trebui modificat sau
- autorizația ar trebui acordată sub rezerva anumitor condiții, cu privire la condiții considerate esențiale pentru utilizarea eficientă și sigură a medicamentului veterinar, inclusiv farmacovigilența sau
- autorizația de introducere pe piață ar trebui suspendată, modificată sau revocată.

În termen de 15 zile de la primirea avizului, solicitantul sau titularul autorizației de introducere pe piață poate notifica Agenția în scris cu privire la intenția sa de a cere o reexaminare a avizului. În acest caz, el transmite Agenției motivele detaliate ale cererii în termen de 60 de zile de la primirea avizului.

În termen de 60 de zile de la primirea motivelor care stau la baza solicitării, comitetul reexaminează avizul, în conformitate cu articolul 62 alineatul (1) al patrulea paragraf din Regulamentul (CE) nr. 726/2004. Concluziile se anexează la raportul de evaluare menționat la alineatul (5) din prezentul articol.

(5) În termen de 15 zile de la adoptare, Agenția transmite statelor membre avizul definitiv al comitetului, Comisiei și solicitantului sau titularului autorizației de introducere pe piață, împreună cu un raport în care se prezintă evaluarea medicamentului veterinar și argumentele concluziei sale.

În cazul unui aviz în favoarea acordării sau menținerii autorizației de introducere pe piață, la aviz se anexează următoarele documente:

- (a) proiectul de rezumat al caracteristicilor produsului, prevăzut la articolul 14; după caz, acesta va reflecta condițiile veterinare diferite din statele membre;
- (b) orice condiții care afectează autorizația în înțelesul alineatului (4);
- (c) detalii cu privire la orice condiții recomandate sau orice restricții referitoare la utilizarea eficientă și sigură a medicamentului veterinar și
- (d) proiecte ale etichetei și prospectului însoțitor.

#### *Articolul 37*

În termen de 15 zile de la primirea avizului, Comisia întocmește un proiect al deciziei care va fi luată cu privire la cerere, luând în considerare legislația comunitară.

În cazul unui proiect de decizie privind acordarea unei autorizații de introducere pe piață, se anexează documentele prevăzute la articolului 36 alineatul (5) al doilea paragraf.

În cazul în care, în mod excepțional, proiectul de decizie nu este conform cu avizul Agenției, Comisia anexează și o explicație detaliată a motivelor care stau la baza acestor diferențe.

Proiectul de decizie se transmite statelor membre și solicitantului sau titularului autorizației de introducere pe piață.

**▼ B***Articolul 38***▼ M1**

(1) Comisia ia o decizie finală în conformitate cu procedura prevăzută la articolul 89 alineatul (3) și în termen de 15 zile de la încheierea acesteia

**▼ B**

(2) Regulamentul de procedură al Comitetului permanent, stabilit la articolul 89 alineatul (1), se modifică pentru a lua în considerare sarcinile care îi revin acestuia, conform prezentului capitol.

Aceste modificări includ următoarele:

— cu excepția cazurilor menționate la articolul 37 al treilea alineat, avizul Comitetului permanent se obține în scris;

**▼ M1**

— statele membre au la dispoziție 22 de zile pentru a trimite Comisiei observațiile în scris cu privire la proiectul de decizie. Cu toate acestea, în cazul în care o decizie trebuie adoptată de urgență, președintele poate fixa un termen mai scurt în funcție de urgența subiectului în cauză. Acest termen nu este mai scurt de cinci zile, în afara unor situații excepționale;

— statele membre au opțiunea de a cere în scris ca proiectul de decizie să fie discutat de Comitetul permanent în ședință plenară.

**▼ B**

Dacă, în avizul Comisiei, observațiile scrise ale unui stat membru ridică probleme noi, importante, de natură științifică sau tehnică, probleme care nu au fost abordate în avizul agenției, președintele suspendă procedura și trimite cererea înapoi la agenție pentru altă examinare.

Comisia adoptă dispozițiile necesare aplicării prezentului alineat, în conformitate cu procedura menționată la articolul 89 alineatul (2).

**▼ M1**

(3) Decizia menționată la alineatul (1) se adresează tuturor statelor membre și se transmite spre informare titularului autorizației de introducere pe piață sau solicitantului. Statele membre în cauză și statul membru de referință acordă sau retrag autorizația de introducere pe piață sau modifică condițiile de autorizare în măsura necesară pentru a se conforma deciziei, în termen de 30 de zile de la notificare și fac o trimitere în acest sens. Ele informează Comisia și Agenția despre aceasta.

**▼ B***Articolul 39*

(1) Orice cerere a titularului unei autorizații de introducere pe piață, privind modificarea autorizației de introducere pe piață care a fost acordată în conformitate cu dispozițiile din prezentul capitol, se prezintă tuturor statelor membre care au autorizat anterior produsul medicamentos veterinar în cauză.

**▼ M4**

\_\_\_\_\_

**▼ M5**

Comisia adoptă aceste dispoziții sub forma unui regulament de punere în aplicare. Regulamentul respectiv, o măsură destinată să modifice elemente neesențiale ale prezentei directive prin completarea acesteia, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menționată la articolul 89 alineatul (2a).

**▼ B**

(2) În caz de arbitraj prezentat Comisiei, se aplică prin analogie procedura stabilită la articolele 36, 37 și 38, în funcție de modificările făcute autorizației de introducere pe piață.

**▼B***Articolul 40*

(1) Dacă un stat membru consideră că este necesară modificarea unei autorizații de introducere pe piață care a fost acordată conform dispozițiilor din prezentul capitol sau suspendarea sau retragerea acesteia pentru protecția sănătății oamenilor sau a animalelor sau a mediului, agenția este sesizată de îndată de către statul membru în cauză, pentru aplicarea procedurilor stabilite la articolele 36, 37 și 38.

(2) Fără a aduce atingere dispozițiilor din articolul 35, în cazuri excepționale, dacă adoptarea unor măsuri urgente este esențială pentru protejarea sănătății oamenilor sau a animalelor sau pentru protecția mediului, un stat membru poate suspenda introducerea pe piață și utilizarea produsului medicamentos veterinar în cauză pe teritoriul său, până la adoptarea deciziei definitive. Statul membru informează Comisia și celelalte state membre cu privire la motivele acțiunii sale, cel târziu în următoarea zi lucrătoare.

*Articolul 41*

Articolele 39 și 40 se aplică, prin analogie, produselor medicamentoase veterinare autorizate de statele membre în urma avizului Comitetului dat în conformitate cu articolul 4 din Directiva 87/22/CEE până la 1 ianuarie 1995.

*Articolul 42*

(1) Agenția publică un raport anual cu privire la aplicarea procedurilor stabilite în prezentul capitol și înaintează un raport Parlamentului European și Consiliului pentru informare.

**▼M1**

(2) Cel puțin la fiecare zece ani, Comisia publică un raport privind experiența dobândită pe baza procedurilor prevăzute de prezentul capitol și propune orice modificări necesare pentru îmbunătățirea acestor proceduri. Comisia transmite acest raport Parlamentului European și Consiliului.

*Articolul 43*

Articolul 33 alineatele (4), (5) și (6) și articolele 34–38 nu se aplică medicamentelor homeopatice veterinare menționate la articolul 17.

Articolele 32–38 nu se aplică medicamentelor homeopatice veterinare menționate la articolul 19 alineatul (2).

**▼B**

## TITUL IV

**FABRICAȚIA ȘI IMPORTUL***Articolul 44*

(1) Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că, pe teritoriul lor, procesul de fabricație a produselor medicamentoase veterinare se realizează pe baza unei autorizații. Autorizația de fabricație este necesară și dacă produsele medicamentoase obținute sunt destinate exportului.

(2) Autorizația menționată la alineatul (1) este necesară atât pentru fabricația totală, cât și pentru cea parțială și pentru diferite procese de separare, ambalare sau prezentare.

Cu toate acestea, această autorizație nu este necesară pentru prepararea, separarea, modificările ambalajului sau prezentării, dacă aceste procese se realizează, doar pentru furnizarea cu amănuntul, de către farmaciștii din farmaciile care eliberează produse medicamentoase pe bază de rețete

**▼B**

sau de către persoanele din statele membre, autorizate legal să desfășoare aceste activități.

(3) Autorizația menționată la alineatul (1) este necesară, de asemenea, pentru importurile din țări terțe într-un stat membru; prezentul titlu și articolul 83 se aplică, în același mod, acestor importuri și fabricației.

Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a garanta că produsele medicamentoase veterinare importate pe teritoriul lor dintr-o țară terță și destinate unui alt stat membru sunt însoțite de copia autorizației menționate la alineatul (1).

**▼M1**

(4) Statul membru transmite Agenției o copie a autorizațiilor de fabricație prevăzute la alineatul (1). Agenția înregistrează informațiile respective în baza de date a Comunității prevăzută la articolul 80 alineatul (6).

**▼B***Articolul 45*

Pentru a obține autorizația de fabricație, solicitantul trebuie să îndeplinească cel puțin următoarele condiții:

- (a) specifică produsele medicamentoase și formele farmaceutice ce urmează să fie produse sau importate și, de asemenea, locul unde acestea urmează să fie produse și/sau controlate;
- (b) are la dispoziție, pentru fabricația sau importul produselor menționate, clădiri, echipamente tehnice și aparatură de control corespunzătoare și suficiente, care să corespundă condițiilor legale stabilite de statul membru în cauză cu privire atât la fabricația cât și la controlul și depozitarea produselor medicamentoase, conform articolului 24;
- (c) dispune de serviciile cel puțin ale unei persoane calificate, în sensul articolului 52.

Solicitantul furnizează, în cererea sa, date care să permită stabilirea respectării cerințelor de mai sus.

*Articolul 46*

(1) Autoritatea competentă a statului membru emite autorizația de fabricație numai după ce stabilește autenticitatea datelor furnizate conform articolului 45, printr-o investigație realizată de reprezentanții acesteia.

(2) Pentru a asigura respectarea condițiilor menționate la articolul 45, acordarea autorizației poate să fie condiționată de îndeplinirea anumitor obligații, impuse fie la acordarea autorizației fie la o dată ulterioară.

(3) Autorizația este valabilă numai pentru clădirile specificate în cerere și pentru produsele medicamentoase veterinare și formele farmaceutice specificate în cererea respectivă.

*Articolul 47*

Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a garanta că termenul necesar pentru procedura de acordare a autorizației de fabricație nu depășește 90 de zile de la data primirii cererii de către autoritatea competentă.

*Articolul 48*

Dacă titularul unei autorizații de fabricație solicită o modificare a datelor menționate la articolul 45 primul alineat literele (a) și (b), termenul necesar pentru procedura aferentă cererii respective nu depășește 30 de zile. În cazuri excepționale, termenul menționat poate fi prelungit la 90 de zile.



**▼B***Articolul 49*

Autoritatea competentă a statului membru poate să ceară solicitantului informații suplimentare cu privire la datele prezentate conform articolului 45 și la persoana calificată menționată la articolul 52; dacă autoritatea competentă în cauză își exercită acest drept, aplicarea termenelor stabilite menționate la articolele 47 și 48 se suspendă până la furnizarea datelor suplimentare solicitate.

*Articolul 50*

Titularul unei autorizații de fabricație are cel puțin următoarele obligații:

- (a) să dispună de serviciile unui personal care respectă condițiile existente în statul membru în cauză, referitoare atât la fabricație cât și la control;
- (b) să elibereze produsele medicamentoase veterinare autorizate numai în conformitate cu legislația statelor membre în cauză;
- (c) să informeze, anticipat, autoritatea competentă cu privire la modificările pe care dorește să le facă în privința datelor furnizate conform articolului 45; autoritatea competentă este informată de îndată în orice situație în care persoana calificată, menționată la articolul 52, este înlocuită în mod neprevăzut;
- (d) să permită reprezentanților autorității competente a statului membru în cauză accesul în clădirile sale în orice moment;
- (e) să dea posibilitatea persoanei calificate, menționate la articolul 52, să-și desfășoare activitatea, în special punându-i la dispoziție toate facilitățile necesare;

**▼M1**

- (f) să se conformeze principiilor și orientărilor de bună practică de fabricație pentru medicamente și să utilizeze ca materii prime numai substanțe active care au fost fabricate în conformitate cu orientările detaliate referitoare la buna practică de fabricație a materiilor prime;

**▼B**

- (g) să păstreze o evidență detaliată a tuturor produselor medicamentoase veterinare pe care le furnizează, inclusiv mostre, în conformitate cu legile țărilor destinate. Pentru fiecare tranzacție, indiferent dacă face sau nu obiectul unei plăți, trebuie înregistrate următoarele informații:

- data;
- denumirea produsului medicamentos veterinar;
- cantitatea furnizată;
- numele și adresa destinatarului;
- numărul de lot.

Această evidență este pusă la dispoziția autorităților competente în vederea inspecției pe o perioadă de cel puțin trei ani.

**▼M1***Articolul 50a*

(1) În sensul prezentei directive, fabricarea de substanțe active folosite ca materii prime include fabricarea completă sau parțială ori importul unei substanțe active folosite ca materie primă, definită în anexa I partea 2 secțiunea C, precum și diversele procedee de divizare, ambalare sau prezentare prealabile incorporării sale într-un medicament veterinar, inclusiv reambalarea sau reetichetarea, efectuate de un distribuitor de materii prime.

**▼M5**

(2) Comisia adoptă orice modificări care pot fi necesare în vederea adaptării dispozițiilor alineatului (1) pentru a ține seama de progresul științific și tehnic.

**▼ M5**

Măsurile respective, destinate să modifice elemente neesențiale ale prezentei directive, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menționată la articolul 89 alineatul (2a).

**▼ B***Articolul 51***▼ M5**

Principiile și orientările aferente bunei practici de fabricare a produselor medicamentoase veterinare menționate la articolul 50 litera (f) se adoptă de către Comisie sub forma unei directive adresate statelor membre. Măsurile respective, destinate să modifice elemente neesențiale ale prezentei directive prin completarea acesteia, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menționată la articolul 89 alineatul (2a).

**▼ B**

Comisia publică orientări detaliate, pe care le revizuieste după caz pentru a lua în considerație progresul științific și tehnic.

**▼ M1**

Principiile referitoare la buna practică de fabricație a substanțelor active în vederea folosirii ca materii prime, menționate la articolul 50 litera (f), se adoptă sub formă de orientări detaliate.

Comisia publică, de asemenea, orientări referitoare la forma și conținutul autorizației prevăzute la articolul 44 alineatul (1) al rapoartelor prevăzute la articolul 80 alineatul (3), precum și la forma și conținutul certificatului de bună practică de fabricație prevăzut la articolul 80 alineatul (5).

**▼ B***Articolul 52*

(1) Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a garanta că titularul autorizației de fabricație să dispună permanent și continuu de serviciile cel puțin ale unei persoane calificate, care îndeplinește condițiile stabilite la articolul 53 și este responsabilă, în special, de îndeplinirea îndatoririlor specificate la articolul 55.

(2) Dacă titularul autorizației îndeplinește condițiile stabilite la articolul 53, acesta poate să-și asume responsabilitatea menționată la alineatul (1).

*Articolul 53***▼ M1**

(1) Statele membre se asigură că persoana calificată prevăzută la articolul 52 alineatul (1) îndeplinește condițiile de calificare prevăzute la alineatele (2) și (3).

**▼ B**

(2) Persoana calificată posedă o diplomă, certificat sau alte documente doveditoare pentru calificările oficiale, acordate la absolvirea cursurilor unei universități sau a unor cursuri recunoscute ca echivalente de către statul membru în cauză, care să dureze o perioadă de cel puțin patru ani de studii teoretice și practice în una dintre următoarele discipline științifice: farmacie, medicină, medicină veterinară, chimie, chimie și tehnologie farmaceutică, biologie.

Cu toate acestea, se admite și o durată minimă de cursuri universitare de trei ani și jumătate, dacă aceste cursuri sunt urmate de o perioadă de formare teoretică și practică de cel puțin un an, care include și o perioadă de formare de minimum șase luni într-o farmacie pentru public, coroborată cu un examen de nivel universitar.

Dacă într-un stat membru coexistă două cursuri universitare sau două cursuri recunoscute ca echivalente și dacă unul dintre acestea durează mai mult de patru ani și celălalt mai mult de trei ani, se consideră că

**▼B**

diploma, certificatul sau alte documente doveditoare pentru calificările oficiale, acordate la absolvirea cursurilor universitare de trei ani sau a unor cursuri echivalente, îndeplinesc condițiile referitoare la durată, menționate în primul paragraf, în măsura în care diplomele, certificatele sau alte documente doveditoare pentru calificările oficiale, acordate la absolvirea ambelor tipuri de cursuri, sunt recunoscute ca echivalente de către statul în cauză.

Cursurile includ studii teoretice și practice care cuprind cel puțin următoarele discipline fundamentale:

- fizică experimentală;
- chimie anorganică și generală;
- chimie organică;
- chimie analitică;
- chimie farmaceutică, inclusiv analiza produselor medicamentoase;
- biochimie generală și aplicată (medicală);
- fiziologie;
- microbiologie;
- farmacologie;
- tehnologie farmaceutică;
- toxicologie;
- farmacognozie (studiul compoziției și efectelor principiilor active ale substanțelor naturale de origine vegetală și animală).

Se recomandă ca studiile privind disciplinele respective să fie structurate în așa fel, încât să permită persoanei în cauză îndeplinirea obligațiilor specificate la articolul 55.

În măsura în care unele diplome, certificate sau alte documente doveditoare pentru calificările oficiale menționate în prezentul alineat nu îndeplinesc criteriile stabilite mai sus, autoritatea competentă a statului membru se asigură că persoana în cauză prezintă dovezi care să ateste că posedă, în domeniile respective, cunoștințele necesare pentru fabricația și controlul produselor medicamentoase veterinare.

(3) Persoana calificată a acumulat o experiență practică de minimum doi ani în una sau mai multe din întreprinderile care au obținut o autorizație de fabricație, în activitățile de analiză calitativă a produselor medicamentoase, analiză cantitativă a substanțelor active, precum și în activitățile de testare și control, necesare pentru asigurarea calității produselor medicamentoase veterinare.

Durata experienței practice se poate reduce cu un an, dacă durata cursurilor universitare este de cel puțin cinci ani, și cu un an și jumătate, dacă durata cursurilor universitare este de cel puțin șase ani.

*Articolul 54***▼M1**

(1) O persoană care desfășoară, într-un stat membru, activitățile persoanei prevăzute la articolul 52 alineatul (1) la data la care Directiva 81/851/CEE a devenit aplicabilă, dar fără să se conformeze dispozițiilor articolului 53, este eligibilă pentru desfășurarea în continuare a activităților respective în Comunitate.

**▼B**

(2) Titularul unei diplome, unui certificat sau al altor documente doveditoare de calificare oficială acordate la absolvirea cursurilor universitare – sau a unor cursuri recunoscute ca echivalente de către statul membru în cauză – într-o disciplină științifică care să-i permită angajarea în activitățile persoanei menționate la articolul 52 în confor-

**▼B**

mitate cu legislația statului în cauză, poate, dacă a început cursurile respective înainte de 9 octombrie 1981, să fie considerat calificat pentru a desfășura, în statul respectiv, îndatoririle persoanei menționate la articolul 52, cu condiția să fi desfășurat următoarele activități, timp de cel puțin doi ani înainte de 9 octombrie 1991, într-una sau mai multe dintre întreprinderile cu autorizație de fabricație: supravegherea producției și/sau analiza calitativă și cantitativă a substanțelor active, precum și testarea și verificarea necesare, sub autoritatea directă a unei persoane ce îndeplinește condițiile menționate la articolul 52, pentru a asigura calitatea produselor medicamentoase veterinare.

Dacă persoana în cauză a acumulat experiența practică menționată în primul paragraf înainte de 9 octombrie 1971, este necesar să efectueze încă un an de experiență practică, conform condițiilor menționate în primul paragraf, chiar înaintea angajării în aceste activități.

*Articolul 55*

(1) Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a garanta că persoana calificată menționată la articolul 52, are, fără a se aduce atingere relației acesteia cu titularul autorizației de fabricație, în contextul procedurii menționate la articolul 56, următoarele îndatoriri:

(a) pentru produsele medicamentoase veterinare obținute în statul membru în cauză, să garanteze că fiecare lot de produse medicamentoase veterinare este produs și verificat conform legislației în vigoare în statul membru în cauză și în conformitate cu condițiile autorizației de introducere pe piață;

**▼M1**

(b) în cazul medicamentelor veterinare provenind din țări terțe, chiar dacă sunt fabricate în Comunitate, fiecare lot de producție importat a fost supus într-un stat membru unei analize calitative complete, unei analize cantitative vizând cel puțin toate substanțele active, precum și tuturor celorlalte teste sau controale necesare pentru a asigura calitatea medicamentelor veterinare în conformitate cu cerințele autorizației de introducere pe piață.

**▼B**

Loturile de produse medicamentoase veterinare care au fost supuse acestor controale într-un stat membru și sunt însoțite de certificate de calitate semnate de o persoană calificată sunt exceptate de la controale, dacă sunt introduse pe piață într-un alt stat membru.

(2) Pentru produsele medicamentoase veterinare importate dintr-o țară terță, dacă au fost încheiate contracte corespunzătoare de către Comunitate cu țara exportatoare, contracte prin care se asigură că producătorul produsului medicamentos veterinar aplică standarde de bună practică de fabricație cel puțin echivalente cu cele comunitare și se asigură, în țara exportatoare, realizarea controalelor menționate la alineatul (1) primul paragraf litera (b), persoana calificată poate fi exceptată de responsabilitatea realizării acestor controale.

(3) În toate situațiile, în special dacă produsele medicamentoase veterinare sunt livrate pentru vânzare, persoana calificată trebuie să consemneze, într-un registru sau într-un document echivalent prevăzut în acest scop, că fiecare lot de producție satisface dispozițiile din prezentul articol; registrul sau documentul echivalent menționat trebuie actualizat pe măsură ce se îndeplinesc noi operații și trebuie să rămână la dispoziția reprezentanților autorității competente pe perioada specificată în dispozițiile statului membru în cauză, în orice caz pe o perioadă de minimum cinci ani.

*Articolul 56*

Statele membre se asigură că obligațiile persoanelor calificate prevăzute la articolul 52 sunt îndeplinite prin intermediul măsurilor administrative

**▼ B**

corespunzătoare sau prin faptul că aceste persoane fac obiectul unui cod de conduită profesional.

Statele membre pot să prevadă suspendarea temporară a unei astfel de persoane, la începerea unor proceduri administrative sau disciplinare împotriva sa pentru neîndeplinirea obligațiilor ce îi revin.

*Articolul 57*

Dispozițiile din prezentul titlu se aplică produselor medicamentoase veterinare homeopatice.

## TITLUL V

**ETICHETARE ȘI PROSPECT***Articolul 58*

(1) ► **M1** Cu excepția medicamentelor prevăzute la articolul 17 alineatul (1), autoritatea competentă aprobă ambalajul direct și ambalajul exterior al medicamentelor veterinare. Pe ambalaj sunt înscrise următoarele informații, care sunt conforme cu datele și documentele furnizate în conformitate cu articolele 12–13d și cu rezumatul caracteristicilor produsului și sunt lizibile: ◀

**▼ M1**

- (a) denumirea medicamentului, urmată de concentrație și forma farmaceutică. Denumirea comună apare în cazul în care medicamentul conține numai o substanță activă, iar denumirea sa este inventată;
- (b) o listă a substanțelor active exprimate calitativ și cantitativ pe unitate sau în funcție de forma de administrare pentru un anumit volum sau o anumită greutate, folosind denumirile comune;

**▼ B**

- (c) Numărul de lot al producătorului;
- (d) Numărul autorizației de introducere pe piață;

**▼ M1**

- (e) numele sau denumirea întreprinderii și adresa permanentă sau sediul social al titularului autorizației de introducere pe piață și, după caz, al reprezentantului desemnat de către titularul autorizației de introducere pe piață;
- (f) specia animală căreia îi este destinat medicamentul veterinar; metoda și, după caz, calea de administrare. Se va lăsa un spațiu pentru menționarea dozei prescrise;
- (g) Perioada de așteptare pentru medicamentele veterinare care urmează să fie administrate speciilor folosite ca sursă de alimente, pentru toate speciile în cauză și pentru diferitele produse alimentare avute în vedere (carne și organe interne, ouă, lapte, miere), inclusiv cele pentru care perioada de așteptare este zero;

**▼ B**

- (h) Data expirării, într-un limbaj clar;
- (i) Precauții speciale pentru păstrare, dacă există;

**▼ M1**

- (j) măsuri specifice de precauție legate de eliminarea medicamentelor nefolosite sau a deșeurilor derivate din medicamentele veterinare, după caz, precum și o trimitere la orice sistem de colectare adecvat care se aplică;

**▼ B**

- (k) Date a căror specificare este impusă de articolul 26 alineatul (1), după caz;

**▼M1**

(1) cuvintele „Numai pentru tratamentul animalelor” sau, în cazul medicamentelor prevăzute la articolul 67, cuvintele „Numai pentru tratamentul animalelor – a se elibera numai pe baza unei rețete veterinare.”

**▼B**

(2) Indicarea formei farmaceutice și a conținutului produsului, exprimat în greutate, volum sau număr de doze, este obligatorie numai pe ambalajul exterior.

(3) Dispozițiile din anexa I, partea I, secțiunea A, în măsura în care privesc compoziția calitativă și cantitativă a produselor medicamentoase veterinare cu privire la substanțele active, se aplică datelor prevăzute la alineatul (1) litera (b).

(4) Datele menționate la alineatul (1) litera (f)-(l) trebuie să apară pe ambalajul exterior și pe recipientul produselor medicamentoase în limba sau limbile țării în care acestea sunt introduse pe piață.

**▼M1**

(5) În cazul medicamentelor cărora li s-a acordat autorizație de introducere pe piață în temeiul Regulamentului (CE) nr. 726/2004, statele membre pot permite sau solicita ca pe ambalajul exterior să fie înscrise informații suplimentare privind distribuția, posesia, vânzarea sau orice alte măsuri de precauție necesare, cu condiția ca aceste informații să nu încalce legislația comunitară sau condițiile autorizației de introducere pe piață și să nu fie promoționale.

Informațiile suplimentare apar într-un cadru cu margine albastră pentru a fi separate în mod clar de informațiile prevăzute la alineatul (1).

**▼B***Articolul 59***▼M1**

(1) În ceea ce privește fiolele, datele enumerate în primul paragraf al articolului 58 alineatul (1) se prezintă pe ambalajul exterior. Cu toate acestea, pe ambalajul direct sunt necesare numai datele următoare:

**▼B**

- denumirea produsului medicamentos veterinar;
- cantitatea substanțelor active;
- calea de administrare;
- numărul de lot al producătorului;
- data expirării;
- termenii „Numai pentru tratamentul animalelor”.

**▼M1**

(2) În ceea ce privește ambalajele directe mici, care conțin o singură doză, altele decât fiolele, pe care prezentarea datelor menționate la alineatul (1) este imposibilă, cerințele articolului 58 alineatele (1), (2) și (3) se aplică numai ambalajului exterior.

(3) Datele menționate la alineatul (1) a treia și a șasea liniuță apar pe ambalajul exterior și pe ambalajul direct al medicamentelor în limba sau limbile țării unde sunt introduse pe piață.

*Articolul 60*

În cazul în care nu există ambalaj exterior, toate datele care ar trebui să apară pe acest ambalaj în temeiul articolelor 58 și 59 se prezintă pe ambalajul direct.

**▼B***Articolul 61***▼M1**

(1) Includerea unui prospect însoțitor în ambalajul medicamentelor veterinare este obligatorie, cu excepția cazului în care toate informațiile prevăzute de prezentul articol pot fi prezentate pe ambalajul direct și pe ambalajul exterior. Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că prospectul însoțitor are legătură exclusiv cu medicamentul veterinar împreună cu care este ambalat. Prospectul însoțitor este scris în termeni inteligibili pentru publicul larg și în limba sau limbile oficiale ale statului membru unde se introduce pe piață medicamentul.

Primul paragraf nu elimină posibilitatea ca prospectul însoțitor să fie scris în mai multe limbi, cu condiția ca informațiile prezentate să fie identice în toate limbile.

Autoritățile competente pot excepta etichetele și prospectele însoțitoare pentru medicamente specifice de la obligația de a prezenta anumite date, precum și de la obligația ca prospectul să fie scris în limba sau limbile oficiale ale statului membru unde produsul este introdus pe piață, atunci când produsul este destinat să fie administrat numai de un medic veterinar.

(2) Autoritățile competente aprobă prospectele însoțitoare. Prospectele conțin cel puțin următoarele informații, în ordinea indicată, care sunt conforme cu datele și documentele puse la dispoziție în temeiul articolelor 12–13d și cu rezumatul aprobat al caracteristicilor produsului:

- (a) numele sau denumirea întreprinderii și adresa permanentă sau sediul social al titularului autorizației de introducere pe piață și al producătorului și, după caz, numele reprezentantului titularului autorizației de introducere pe piață;
- (b) denumirea medicamentului veterinar, urmată de concentrație și forma farmaceutică. Denumirea comună apare în cazul în care produsul conține numai o substanță activă, iar denumirea sa este inventată. În cazul în care medicamentul este autorizat în conformitate cu procedura prevăzută la articolele 31–43 sub denumiri diferite în statele membre în cauză, o listă a denumirilor autorizate în fiecare stat membru;

**▼B**

- (c) indicațiile terapeutice;
- (d) contraindicații și reacții adverse, în măsura în care aceste informații sunt necesare pentru utilizarea produsului medicamentos veterinar;
- (e) speciile de animale cărora le este destinat produsul medicamentos veterinar, dozarea pentru fiecare specie, metoda și calea de administrație și recomandări privind administrarea corectă, dacă sunt necesare;
- (f) perioada de așteptare, chiar dacă aceasta este zero, în cazul produselor medicamentoase veterinare administrate animalelor folosite ca surse de de alimente;
- (g) precauții speciale pentru păstrare, dacă există;
- (h) informații a căror specificare este impusă de articolul 26 alineatul (1), după caz;
- (i) precauții speciale pentru eliminarea produselor medicamentoase neutilizate sau a deșeurilor provenind din produse medicamentoase, după caz;

**▼M1**

**▼ M1***Articolul 62*

În cazul în care dispozițiile prezentului titlu nu sunt respectate, iar înștiințarea oficială adresată persoanei în cauză rămâne fără efect, autoritățile competente din statele membre pot suspenda sau revoca autorizația de introducere pe piață.

**▼ B***Articolul 63*

Cerințele statelor membre privind condițiile de livrare către public, marcarea prețurilor pe produsele medicamentoase de uz veterinar și drepturile pe proprietate industrială nu sunt afectate de dispozițiile din prezentul titlu.

*Articolul 64*

(1) Fără să aducă atingere dispozițiilor articolului 2, produsele medicamentoase veterinare homeopatice sunt etichetate în conformitate cu dispozițiile din prezentul titlu și sunt identificate prin includerea, pe etichetele lor, într-o formă clar lizibilă, a termenilor „produs medicamentos homeopatic de uz veterinar”.

**▼ M1**

(2) În plus față de menționarea clară a cuvintelor „medicament homeopatic veterinar fără indicații terapeutice aprobate”, eticheta și, după caz, prospectul însoțitor pentru medicamentele homeopatice veterinare menționate la articolul 17 alineatul (1) prezintă exclusiv următoarele informații:

— denumirea științifică a remediului sau remediilor folosite, urmată de gradul de diluție, cu utilizarea simbolurilor din farmacopeea folosită în conformitate cu articolul 1 punctul (8). În cazul în care medicamentul homeopatic veterinar este compus din mai multe remedii, eticheta poate menționa o denumire inventată, în plus față de denumirile științifice ale remediilor;

**▼ B**

- numele și adresa titularului autorizației de introducere pe piață și, după caz, al producătorului;
- modul de administrare și, dacă este necesar, calea;
- data expirării, în termeni clari (lună, an);
- forma farmaceutică;
- conținutul prezentării de vânzare;
- precauții speciale de păstrare, dacă există;
- speciile țintă;
- un avertisment special, dacă este necesar pentru produs medicamentos;
- numărul de lot al producătorului;
- numărul de înregistrare.

**▼ M1**

## TITLUL VI

**POSESIA, DISTRIBUȚIA ȘI ELIBERAREA MEDICAMENTELOR VETERINARE****▼ B***Articolul 65*

(1) Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că distribuirea angro de produse medicamentoase veterinare se realizează



**▼B**

pe baza unei autorizații și pentru a se asigura că termenul necesar pentru procedura de acordare a acestei autorizații nu depășește 90 de zile de la data primirii cererii de către autoritatea competentă.

Statele membre pot exclude din definiția distribuiri angro livrările de produse medicamentoase veterinare în cantități mici de la un comerciant cu amănuntul la altul.

(2) Pentru a obține autorizația de distribuire, solicitantul trebuie să aibă la dispoziția sa un personal competent din punct de vedere tehnic și clădiri adecvate și suficiente, conforme cu cerințele stabilite în statul membru în cauză în ceea ce privește depozitarea și manipularea produselor medicamentoase veterinare.

(3) Titularul autorizației de distribuire are obligația de a ține o evidență detaliată. Pentru fiecare tranzacție de intrare sau de ieșire trebuie înregistrate următoarele informații:

- (a) data;
- (b) denumirea exactă a produsului medicamentos veterinar;
- (c) numărul de lot al producătorului, data expirării;
- (d) cantitatea primită sau furnizată;
- (e) numele și adresa furnizorului sau destinatarului.

Cel puțin o dată pe an se efectuează un audit detaliat, în vederea comparării intrărilor și ieșirilor de produse medicamentoase cu stocurile existente, fiind înregistrate toate discrepanțele.

Această evidență este pusă la dispoziția autorităților competente în vederea inspecției pe o perioadă de cel puțin trei ani.

**▼M1**

(3a) Titularul autorizației de distribuție are un plan de urgență care să garanteze aplicarea eficientă a oricărei operațiuni de retragere de pe piață ordonate de către autoritățile competente sau întreprinse în cooperare cu producătorul medicamentului în cauză sau cu titularul autorizației de introducere pe piață.

**▼B**

(4) Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că produsele medicamentoase veterinare sunt furnizate de către comercianții angro numai către persoanele autorizate să desfășoare activități în sectorul comerțului cu amănuntul în conformitate cu articolul 66 sau către alte persoane autorizate legal să primească produse medicamentoase veterinare de la comercianții angro.

**▼M1**

(5) Orice distribuitor care nu este titularul autorizației de introducere pe piață și care importă un produs dintr-un alt stat membru notifică intenția sa de a importa titularului autorizației de introducere pe piață și autorității competente din statul membru în care produsul va fi importat. În cazul produselor pentru care nu s-a acordat autorizație conform Regulamentului (CE) nr. 726/2004, notificarea către autoritatea competentă nu aduce atingere altor proceduri prevăzute de legislația aceluși stat membru.

**▼B***Articolul 66*

(1) Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că vânzarea cu amănuntul a produselor medicamentoase veterinare este efectuată numai de către persoane autorizate să desfășoare asemenea activități prin legislația statului membru în cauză.

(2) ►**M1** Orice persoană căreia i s-a permis, conform alineatului (1), să furnizeze medicamente veterinare are obligația de a ține o evidență detaliată a medicamentelor veterinare care pot fi furnizate numai pe bază

**▼B**

de rețetă, înregistrând următoarele informații pentru fiecare operațiune de intrare sau de ieșire: ◀

- (a) data,
- (b) denumirea exactă a produsului medicamentos veterinar;
- (c) numărul de lot al producătorului;
- (d) cantitatea primită sau furnizată;
- (e) numele și adresa furnizorului sau destinatarului;
- (f) după caz, numele și adresa veterinarului care eliberează prescripția și o copie a prescripției.

Cel puțin o dată pe an se efectuează un audit detaliat, în vederea comparării intrărilor și ieșirilor de produse medicamentoase cu stocurile existente, fiind înregistrate toate discrepanțele.

**▼M1**

Aceste evidențe se țin la dispoziție timp de cinci ani pentru inspecții efectuate de către autoritățile competente.

(3) Statele membre pot permite ca furnizarea pe teritoriul lor de medicamente veterinare destinate animalelor folosite ca sursă de alimente și pentru care se cere rețetă să fie efectuată de către sau sub supravegherea unei persoane înregistrate în acest scop, care oferă garanții cu privire la calificare, ținerea evidenței și raportarea în conformitate cu legislația internă. Statele membre notifică Comisia cu privire la dispozițiile relevante ale legislației interne. Această dispoziție nu se aplică furnizării de medicamente veterinare pentru tratamentul oral sau parenteral al infecțiilor bacteriene.

**▼B***Articolul 67***▼M1**

Fără să aducă atingere reglementărilor comunitare sau interne mai restrictive referitoare la eliberarea medicamentelor veterinare și având rolul de a proteja sănătatea umană și animală, o rețetă veterinară este necesară pentru eliberarea către public a următoarelor medicamente veterinare:

**▼B**

- (a) acele produse medicamentoase care fac obiectul unor restricții oficiale cu privire la furnizare sau utilizare, cum ar fi:
  - restricții care decurg din aplicarea convențiilor relevante ale Națiunilor Unite cu privire la substanțele narcotice și psihotrope;
  - restricții privind utilizarea produselor medicamentoase veterinare care decurg din dreptul comunitar;

**▼M5**

- (aa) produse medicamentoase veterinare pentru animale de la care se obțin produse alimentare.

Cu toate acestea, statele membre pot acorda excepții de la respectarea acestei cerințe în conformitate cu anumite criterii stabilite de Comisie. Stabilirea criteriilor respective, reprezentând o măsură destinată să modifice elemente neesențiale ale prezentei directive prin completarea acesteia, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menționată la articolul 89 alineatul (2a).

**▼ M5**

Statele membre pot continua să aplice dispoziții naționale:

- (i) până la data aplicării deciziei adoptate în conformitate cu primul paragraf; sau
- (ii) până la 1 ianuarie 2007, în cazul în care nu a fost adoptată nicio astfel de decizie până la 31 decembrie 2006;

**▼ B**

- (b) acele produse medicamentoase cu privire la care veterinarul trebuie să urmeze precauții speciale pentru a evita orice riscuri inutile pentru:
  - specia țintă;
  - persoana care administrează produsele medicamentoase animalului;

**▼ M1**

\_\_\_\_\_

**▼ B**

— mediu;

- (c) acele produse destinate tratamentelor sau proceselor patologice care necesită un diagnostic prealabil precis sau a căror utilizare poate avea efecte care să împiedice sau să interfereze cu măsurile ulterioare de diagnostic sau terapeutice;

**▼ M1**

- (d) rețeta oficială, în înțelesul articolului 3 alineatul (2) litera (b), destinată animalelor folosite ca sursă de alimente.

Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că, în cazul medicamentelor furnizate numai pe bază de rețetă, cantitatea prescrisă și furnizată este restricționată la cantitatea minimă necesară pentru tratamentul sau terapia în cauză.

De asemenea, este necesară o rețetă pentru noile medicamente veterinare ce conțin o substanță activă care este autorizată pentru folosire într-un medicament veterinar de mai puțin de cinci ani.

**▼ B**

*Articolul 68*

(1) Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a garanta că numai persoanele abilitate în temeiul legislației lor naționale în vigoare posedă sau au în controlul lor produse medicamentoase veterinare sau substanțe care pot fi utilizate ca produse medicamentoase veterinare, care au proprietăți anabolice, antiinfecțioase, antiparazitare, antiinflamatorii, hormonale sau psihotrope.

(2) Statele membre păstrează o evidență a producătorilor și distribuitorilor autorizați să dețină substanțe active care pot fi utilizate la fabricarea produselor medicamentoase veterinare cu proprietățile menționate la alineatul (1).

Aceste persoane trebuie să țină o evidență detaliată a tuturor tranzacțiilor cu substanțe care pot fi folosite la fabricarea produselor medicamentoase veterinare și să pună această evidență la dispoziția autorităților competente în vederea inspecției pe o perioadă de cel puțin trei ani.

**▼ M5**

- (3) Comisia adoptă orice modificări ale listei substanțelor menționate la alineatul (1).

Măsurile respective, destinate să modifice elemente neesențiale ale prezentei directive, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menționată la articolul 89 alineatul (2a).

**▼B***Articolul 69***▼M1**

Statele membre se asigură că proprietarii sau crescătorii de animale folosite ca sursă de alimente pot oferi dovezi despre achiziționarea, posesia și administrarea de medicamente veterinare acestor animale timp de cinci ani de la administrare, inclusiv atunci când animalul este sacrificat în această perioadă de cinci ani.

**▼B**

În special, statele membre pot solicita păstrarea unei evidențe în care să figureze cel puțin următoarele informații:

- (a) data;
- (b) denumirea produsului medicamentos veterinar;
- (c) cantitatea;
- (d) numele și adresa furnizorului produsului medicamentos;
- (e) identificarea animalelor tratate.

*Articolul 70***▼M1**

Prin derogare de la articolul 9 și fără să aducă atingere articolului 67, statele membre se asigură că medicii veterinari care prestează servicii într-un alt stat membru pot lua cu ei și administra animalelor mici cantități de medicamente veterinare care să nu depășească necesarul zilnic, altele decât medicamentele veterinare imunologice care nu sunt autorizate pentru folosire în statul membru în care se prestează serviciile (denumit în continuare „statul membru gazdă”), în cazul în care sunt îndeplinite următoarele condiții:

**▼B**

- (a) autorizația de introducere pe piață prevăzută la articolele 5, 7 și 8 a fost emisă de autoritățile competente ale statului membru în care veterinarul este stabilit;
- (b) produsele medicamentoase veterinare sunt transportate de veterinar în ambalajul original al producătorului;
- (c) produsele medicamentoase veterinare destinate administrării la animale folosite ca surse de alimente au aceeași compoziție calitativă și cantitativă în ceea ce privește substanțele active ca și produsele medicamentoase autorizate în conformitate cu articolele 5, 7 și 8 în statul membru gazdă;
- (d) veterinarul care prestează servicii într-un alt stat membru se familiarizează cu bunele practici veterinare aplicate în statul membru respectiv și garantează respectarea perioadei de așteptare specificate pe eticheta produsului medicamentos veterinar în cauză, exceptând cazurile în care acesta poate presupune în mod rezonabil că ar trebui specificată o perioadă de așteptare mai lungă pentru a respecta aceste bune practici veterinare;
- (e) veterinarul nu furnizează nici un produs medicamentos veterinar proprietarului sau crescătorului animalelor tratate în statul membru gazdă, decât dacă acest lucru este permis pe baza normelor statului membru gazdă; în acest caz, cu toate acestea, acesta furnizează produsul medicamentos veterinar numai pentru animalele aflate în grija sa și numai în cantitățile minime necesare pentru completarea tratamentului animalelor în cauză;
- (f) veterinarul trebuie să păstreze o evidență detaliată a animalelor tratate, a diagnosticului, a produselor medicamentoase veterinare administrate, a dozelor administrate, a duratei tratamentului și a perioadei de așteptare aplicate. Această evidență este pusă la dispoziția autorităților competente din statul membru gazdă în vederea inspecției pe o perioadă de cel puțin trei ani;

**▼ B**

- (g) gama și cantitatea totală a produselor medicamentoase veterinare transportate de veterinar nu le depășesc pe cele necesare în general pentru necesitățile zilnice ale bunei practici veterinare.

*Articolul 71*

(1) În absența unei legislații comunitare speciale privind utilizarea produselor medicamentoase veterinare imunologice pentru eradicarea sau controlului bolilor animalelor, un stat membru poate interzice, în conformitate cu legislația sa națională, fabricarea, importul, posesia, vânzarea, livrarea și/sau utilizarea produselor medicamentoase veterinare imunologice, integral sau parțial, pe teritoriul său, dacă se stabilește că:

- (a) administrarea produsului medicamentos la animale va interfera cu aplicarea unui program național de diagnostic, control sau eradicare a bolilor animalelor, sau va provoca dificultăți în certificarea absenței contaminării animalelor vii sau a alimentelor sau altor produse obținute de la animalele tratate;
- (b) boala față de care produsul medicamentos este destinat să confere imunitate este în general absentă de pe teritoriul în cauză.

**▼ M1**

Statul membru poate invoca și dispozițiile primului paragraf pentru a reține autorizația de introducere pe piață în conformitate cu procedura descentralizată menționată la articolele 31–43.

**▼ B**

- (2) Autoritățile competente ale statelor membre informează Comisia cu privire la toate cazurile în care se aplică dispozițiile din alineatul (1).

## TITLUL VII

## FARMACOVIGILENȚA

*Articolul 72*

(1) Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a încuraja raportarea la autoritățile competente a reacțiilor adverse presupuse la produsele medicamentoase veterinare.

**▼ M1**

(2) Statele membre pot impune cerințe specifice medicilor veterinari și altor specialiști din domeniul sănătății referitoare la raportarea prezumatelor reacții adverse grave sau neașteptate și a reacțiilor adverse apărute la oameni.

**▼ B***Articolul 73***▼ M1**

Pentru a asigura adoptarea unor decizii de reglementare corespunzătoare și armonizate privind medicamentele veterinare autorizate în Comunitate, având în vedere informațiile obținute în legătură cu prezumatele reacții adverse la medicamentele veterinare în condiții normale de utilizare, statele membre gestionează un sistem de farmacovigilență veterinară. Acest sistem se folosește la colectarea de informații utile pentru supravegherea medicamentelor veterinare, urmărind în special reacțiile adverse apărute la animale și la oameni legate de folosirea medicamentelor veterinare, precum și pentru evaluarea informațiilor din punct de vedere științific.

**▼ B**

Aceste informații se coroborează cu datele disponibile privind vânzarea și prescrierea produselor medicamentoase veterinare.

**▼ M1**

Statele membre se asigură că informațiile corespunzătoare culese cu ajutorul acestui sistem sunt comunicate celorlalte state membre și Agenției. Informațiile sunt înregistrate în baza de date prevăzută la articolul 57 alineatul (1) al doilea paragraf litera (k) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și sunt accesibile în permanență tuturor statelor membre și publicului fără întârziere.

**▼ B**

Acest sistem ia de asemenea în considerare toate informațiile disponibile referitoare la lipsa eficacității anticipate, utilizarea fără respectarea indicațiilor, studiile privind valabilitatea perioadei de așteptare și posibilele probleme de mediu care ar putea rezulta în urma utilizării produsului medicamentos, interpretate în conformitate cu liniile directoare comunitare menționate la articolul 77 alineatul (1), care ar putea avea un impact asupra evaluării beneficiilor și riscurilor lor.

**▼ M1***Articolul 73a*

Gestionarea fondurilor destinate activităților legate de farmacovigilență, de funcționarea rețelelor de comunicații și de supravegherea pieței se află permanent sub controlul autorităților competente, pentru a le garanta independența.

**▼ B***Articolul 74*

Titularul autorizației de introducere pe piață are în mod permanent și continuu la dispoziția sa o persoană cu o calificare corespunzătoare, responsabilă de farmacovigilență.

**▼ M1**

Această persoană calificată este rezidentă în Comunitate și are următoarele îndatoriri:

**▼ B**

- (a) instituirea și întreținerea unui sistem care asigură faptul că informațiile privind toate reacțiile adverse presupuse care sunt raportate personalului companiei, inclusiv reprezentanților acesteia, sunt strânse și coroborate, astfel încât să fie accesibile în cel puțin un loc de pe teritoriul Comunității;
- (b) pregătirea, pentru autoritățile competente, a rapoartelor menționate la articolul 75, într-o formă care poate fi stabilită de aceste autorități, în conformitate cu liniile directoare menționate la articolul 77 alineatul (1);
- (c) asigurarea faptului că orice solicitare din partea autorităților competente privind furnizarea de informații suplimentare necesare pentru evaluarea beneficiilor și riscurilor pe care le prezintă un produs medicamentos veterinar este satisfăcută prompt și complet, inclusiv furnizarea de informații privind volumul vânzărilor sau prescrierilor din produsul medicamentos veterinar în cauză;
- (d) furnizarea, către autoritățile competente, a oricăror altor informații relevante pentru evaluarea beneficiilor și riscurilor prezentate de un produs medicamentos veterinar, inclusiv a informațiilor corespunzătoare privind studiile de supraveghere realizate după introducerea pe piață.

**▼ M1***Articolul 75*

(1) Titularul autorizației de introducere pe piață ține o evidență detaliată a tuturor reacțiilor adverse prezumate a fi apărut în Comunitate sau într-o țară terță.

▼ **M1**

În afara unor situații excepționale, aceste reacții sunt comunicate sub forma unui raport în format electronic, în conformitate cu orientările prevăzute la articolul 77 alineatul (1).

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață înregistrează toate prezumatele reacții adverse grave și reacții adverse survenite la om în legătură cu folosirea medicamentelor veterinare care i se aduc la cunoștință și le raportează de îndată autorității competente din statul membru pe al cărui teritoriu a apărut incidentul, nu mai târziu de 15 zile de la data primirii informațiilor.

Titularul autorizației de introducere pe piață înregistrează, de asemenea, toate prezumatele reacții adverse grave și reacții adverse survenite la om în legătură cu folosirea medicamentelor veterinare despre care se poate considera în mod rezonabil că deține informații și le raportează de îndată autorității competente din statul membru pe al cărui teritoriu a apărut incidentul, nu mai târziu de 15 zile de la data primirii informațiilor.

(3) Titularul autorizației de introducere pe piață se asigură că toate prezumatele reacții adverse grave și neașteptate, reacțiile adverse survenite la om, precum și orice transmitere prezumată a fi avut loc prin intermediul unui medicament veterinar a oricărui agent infecțios, apărută pe teritoriul unei țări terțe, sunt raportate de îndată în conformitate cu orientările prevăzute la articolul 77 alineatul (1), astfel încât să fie disponibile pentru Agenție și pentru autoritățile competente din statele membre în care medicamentul veterinar este autorizat, nu mai târziu de 15 zile de la data primirii informațiilor.

(4) Prin derogare de la alineatele (2) și (3), în cazul medicamentelor veterinare care intră sub incidența Directivei 87/22/CEE, au beneficiat de procedurile de autorizare prevăzute la articolele 31 și 32 din prezenta directivă sau au făcut obiectul procedurilor prevăzute la articolele 36, 37 și 38 din prezenta directivă, titularul autorizației de introducere pe piață se asigură, de asemenea, că toate prezumatele reacții adverse grave și reacții adverse survenite la om care apar în Comunitate sunt raportate astfel încât să fie accesibile statului membru de referință sau autorității competente desemnate drept stat membru de referință. Statul membru de referință își asumă răspunderea pentru analizarea și urmărirea oricăreia dintre aceste reacții adverse.

(5) Cu excepția cazului în care nu au fost impuse alte cerințe drept condiție de acordare a autorizației de introducere pe piață sau ulterior, în conformitate cu orientările prevăzute la articolul 77 alineatul (1), notificările tuturor reacțiilor adverse se prezintă autorităților competente sub forma unui raport periodic actualizat referitor la siguranță, imediat la cerere sau cel puțin la fiecare șase luni de la autorizare și până la introducerea pe piață. Rapoarte periodice actualizate referitoare la siguranță se prezintă, de asemenea, imediat la cerere sau cel puțin la fiecare șase luni în timpul primilor doi ani de la introducerea pe piață și o dată pe an în următorii doi ani. După aceea, rapoartele se prezintă la intervale de trei ani sau imediat la cerere.

Rapoartele periodice actualizate referitoare la siguranță includ o evaluare științifică a raportului beneficii/riscuri al medicamentului veterinar.

▼ **M5**

(6) Comisia poate modifica alineatul (5) luând în considerare experiența dobândită în urma funcționării acesteia.

Măsurile respective, destinate să modifice elemente neesențiale ale prezentei directive, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menționată la articolul 89 alineatul (2a).

▼ **M1**

(7) În urma acordării unei autorizații de introducere pe piață, titularul acesteia poate cere modificarea perioadelor prevăzute la alineatul (5) al prezentului articol în conformitate cu procedura prevăzută de Regulamentul (CE) nr. 1084/2003 al Comisiei <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> JO L 159, 27.6.2003, p. 1.

**▼ M1**

(8) Titularul unei autorizații de introducere pe piață nu poate comunica publicului larg informațiile ținând de farmacovigilență referitoare la medicamentul autorizat, fără notificarea prealabilă sau simultană a autorității competente.

În orice caz, titularul autorizației de introducere pe piață se asigură că aceste informații sunt prezentate obiectiv, fără să inducă în eroare.

Statele membre adoptă măsurile necesare pentru ca titularul autorizației de introducere pe piață care nu se achită de aceste obligații să facă obiectul unor sancțiuni eficiente, proporționale și cu efect de descurajare.

**▼ B***Articolul 76***▼ M1**

(1) Agenția, în cooperare cu statele membre și Comisia, instituie o rețea informatică pentru a facilita schimbul de informații de farmacovigilență privind medicamentele veterinare introduse pe piață în Comunitate pentru a permite autorităților competente să dispună de informații în același timp.

**▼ B**

(2) Utilizând rețeaua prevăzută la alineatul (1), statele membre se asigură că rapoartele privind reacțiile adverse grave presupuse și reacțiile adverse umane, conform orientărilor menționate la articolul 77 alineatul (1), care au avut loc pe teritoriul lor, sunt puse de îndată la dispoziția agenției și celorlalte state membre, și în orice caz în termen de 15 zile calendaristice de la notificarea lor, cel mai târziu.

(3) Statele membre se asigură că rapoartele privind reacțiile adverse grave presupuse și reacțiile adverse umane care au avut loc pe teritoriul lor sunt puse de îndată la dispoziția titularului autorizației de introducere pe piață, și în orice caz în termen de 15 zile calendaristice de la notificarea lor, cel mai târziu.

*Articolul 77*

(1) Pentru a ușura schimbul de informații cu privire la farmacovigilență în cadrul Comunității, Comisia, în consultare cu agenția, statele membre și părțile interesate, redactează orientări privind strângerea, verificarea și prezentarea rapoartelor privind reacțiile adverse, inclusiv cerințele tehnice pentru schimbul electronic de informații de farmacovigilență veterinară în conformitate cu terminologia convenită la nivel internațional.

**▼ M1**

În conformitate cu aceste orientări, titularul autorizației de introducere pe piață folosește terminologia medicală veterinară acceptată pe plan internațional pentru transmiterea rapoartelor referitoare la reacțiile adverse.

Comisia publică orientările, care țin seama de lucrările de armonizare internațională efectuate în domeniul farmacovigilenței.

**▼ B**

(2) Pentru interpretarea definițiilor prevăzute la articolul 1 punctele 10-16 și a principiilor enunțate în prezentul titlu, titularul autorizației de introducere pe piață și autoritățile competente fac trimitere la orientările prevăzute la alineatul (1).

*Articolul 78*

(1) În cazul în care, în urma evaluării datelor de farmacovigilență veterinară, un stat membru consideră că o autorizație de introducere pe piață ar trebui suspendată, retrasă sau modificată pentru a reduce indicațiile sau disponibilitatea, pentru a modifica posologia, pentru a



**▼B**

adăuga o contraindicație sau pentru a adăuga o nouă măsură de precauție, acesta informează de îndată agenția, celelalte state membre și titularul autorizației de introducere pe piață cu privire la aceasta.

**▼M1**

(2) În cazul în care este necesară o acțiune urgentă pentru protejarea sănătății umane sau animale, statul membru în cauză poate suspenda autorizația de introducere pe piață a medicamentului veterinar, cu condiția ca Agenția, Comisia și celelalte state membre să fie informate în următoarea zi lucrătoare.

(3) Atunci când Agenția este informată în conformitate cu alineatele (1) sau (2), emite avizul cât mai curând posibil, în funcție de urgența situației.

În baza acestui aviz, Comisia le poate cere tuturor statelor membre în care se introduce pe piață medicamentul veterinar să ia imediat măsuri temporare.

Măsurile definitive se adoptă în conformitate cu procedura prevăzută la articolul 89 alineatul (3).

**▼M5***Articolul 79*

Comisia adoptă orice modificări care pot fi necesare în vederea adaptării articolelor 72-78 pentru a ține seama de progresul științific și tehnic.

Măsurile respective, destinate să modifice elemente neesențiale ale prezentei directive, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menționată la articolul 89 alineatul (2a).

**▼B**

## TITLUL VIII

## SUPRAVEGHERE ȘI SANCTIUNI

*Articolul 80***▼M1**

(1) Autoritatea competentă a statului membru în cauză se asigură că cerințele legale privind medicamentele veterinare sunt respectate efectuând inspecții repetate și, după caz, inspecții neanunțate și, după caz, solicitând unui Laborator oficial pentru controlul medicamentelor sau unui laborator desemnat în acest scop să efectueze teste pe eșantioane.

Autoritatea competentă poate de asemenea efectua inspecții neanunțate la sediul producătorilor de substanțe active utilizate ca materii prime pentru medicamentele veterinare și la sediul titularului autorizației de introducere pe piață ori de câte ori consideră că există motive să suspecteze nerespectarea dispozițiilor articolului 51. Aceste inspecții se pot efectua și la cererea unui alt stat membru, a Comisiei sau a Agenției.

Pentru a verifica dacă datele depuse în vederea obținerii unui certificat de conformitate respectă monografiile din Farmacopeea Europeană, organismul de standardizare pentru nomenclatoare și norme de calitate, în înțelesul Convenției referitoare la elaborarea unei farmacopei europene <sup>(1)</sup> (Direcția europeană pentru calitatea medicamentelor), poate solicita Comisiei sau Agenției să ceară o astfel de inspecție atunci când materia primă în cauză face obiectul monografiei unei farmacopei europene.

Autoritatea competentă a statului membru în cauză poate efectua inspecții la un producător de materii prime la cererea expresă a producătorului însuși.

<sup>(1)</sup> JO L 158, 25.6.1994, p. 19.

**▼ M1**

Aceste inspecții sunt efectuate de reprezentanți autorizați ai autorității competente care sunt împuterniciți:

- (a) să inspecteze sediile comerciale sau de fabricație, precum și laboratoarele însărcinate de titularul autorizației de fabricație cu efectuarea testelor de control în temeiul articolului 24;
- (b) să preleveze eșantioane, inclusiv în vederea efectuării de analize independente de către un Laborator oficial pentru controlul medicamentelor sau de un laborator desemnat în acest scop de un stat membru;
- (c) să examineze toate documentele având legătură cu obiectul inspecției, sub rezerva dispozițiilor în vigoare în statele membre la 9 octombrie 1981 de limitare a acestor împuterniciri în privința descrierii metodei de fabricație;
- (d) să inspecteze sediile, arhivele și documentele titularilor de autorizații de introducere pe piață sau orice întreprinderi care desfășoară activitățile prevăzute la titlul VII, în special articolele 74 și 75, în numele titularului autorizației de introducere pe piață.

**▼ B**

(2) Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că procesele de producție utilizate la fabricarea produselor medicamentoase veterinare imunologice sunt complet validate și că se produc loturi constante.

**▼ M1**

(3) Reprezentanții autorizați ai autorității competente întocmesc un raport după fiecare din inspecțiile menționate la alineatul (1) privind respectarea principiilor și orientărilor referitoare la buna practică de fabricație prevăzute la articolul 51 sau, după caz, cerințele prevăzute la titlul VII. Producătorul sau titularul autorizației de introducere pe piață care a făcut obiectul inspecției este informat cu privire la conținutul acestor rapoarte.

(4) Fără să aducă atingere eventualelor acorduri încheiate între Comunitate și o țară terță, un stat membru, Comisia sau Agenția îi pot cere unui producător stabilit într-o țară terță să se supună inspecției prevăzute la alineatul (1).

(5) În termen de 90 de zile de la inspecția prevăzută la alineatul (1), producătorului i se eliberează un certificat de bună practică de fabricație în cazul în care rezultatul inspecției arată că producătorul în cauză respectă principiile și orientările de bună practică de fabricație prevăzute de legislația comunitară.

În eventualitatea unei inspecții efectuate la cererea Farmacopeii Europene, se eliberează un certificat de conformitate cu monografia, după caz.

(6) Statele membre înregistrează certificatele de bună practică de fabricație pe care le eliberează într-o bază de date comunitară gestionată de Agenție în numele Comunității.

(7) În cazul în care rezultatul inspecției prevăzută la alineatul (1) arată că producătorul nu respectă principiile și orientările de bună practică de fabricație prevăzute de legislația comunitară, informațiile sunt înregistrate în baza de date comunitară menționată la alineatul (6).

**▼ B***Articolul 81*

(1) Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că titularul autorizației de introducere pe piață și, după caz, titularul autorizației de fabricare furnizează dovezi cu privire la testele de control efectuate pe produsul medicamentos veterinar și/sau a componentelor și produselor intermediare ale procesului de producție, în conformitate cu metodele stabilite în scopul acordării autorizației de introducere pe piață.

**▼B**

(2) În sensul punerii în aplicare a alineatului (1), statele membre pot cere titularului autorizației de introducere pe piață a produselor medicamentoase veterinare imunologice să prezinte autorităților competente copii ale tuturor rapoartelor de control semnate de persoana calificată în conformitate cu articolul 55.

Titularul autorizației de introducere pe piață a produselor medicamentoase veterinare imunologice se asigură că un număr adecvat de mostre reprezentative din fiecare lot de produse medicamentoase veterinare este păstrat în stoc cel puțin până la data expirării și, la cerere, furnizează cu promptitudine mostre autorităților competente.

**▼M1***Articolul 82*

(1) În cazul în care consideră acest lucru necesar din motive de sănătate umană sau animală, un stat membru îi poate cere titularului autorizației de introducere pe piață a unui medicament imunologic veterinar să prezinte eşantioane din loturile de produse în vrac și/sau ale medicamentelor veterinare, în vederea controlului de către un Laborator oficial pentru controlul medicamentelor înainte ca produsul să fie pus în circulație.

(2) La cererea autorităților competente, titularul autorizației de introducere pe piață furnizează de îndată eşantioanele prevăzute la alineatul (1), împreună cu rapoartele controlului prevăzut la articolul 81 alineatul (2).

Autoritatea competentă informează toate celelalte state membre în care medicamentul veterinar este autorizat, precum și Direcția europeană pentru calitatea medicamentelor, cu privire la intenția sa de a controla loturile sau lotul în cauză.

În aceste cazuri, autoritățile competente din alt stat membru nu aplică dispozițiile alineatului (1).

(3) După ce analizează rapoartele de control prevăzute la articolul 81 alineatul (2), laboratorul responsabil pentru control repetă, pe eşantioanele furnizate, toate testele efectuate de către producător asupra produsului finit, în conformitate cu dispozițiile relevante menționate în dosarul autorizației de introducere pe piață.

Lista testelor ce urmează să fie repetate de către laboratorul responsabil pentru control se limitează la testele justificate, cu condiția ca toate statele membre în cauză, împreună cu Direcția europeană pentru calitatea medicamentelor, după caz, să fie de acord cu aceasta.

Pentru medicamentele imunologice veterinare autorizate în temeiul Regulamentului (CE) nr. 726/2004, lista testelor ce urmează să fie repetate de către laboratorul de control se poate reduce numai după obținerea acordului Agenției.

(4) Toate statele membre în cauză recunosc rezultatele testelor.

(5) Cu excepția cazului în care Comisia este informată că este necesară o perioadă mai lungă pentru efectuarea testelor, statele membre se asigură că acest control se încheie în termen de 60 de zile de la data primirii eşantioanelor.

Autoritatea competentă informează, în aceeași perioadă de timp, celelalte state membre în cauză, Direcția europeană pentru calitatea medicamentelor, pe titularul autorizației de introducere pe piață și, după caz, pe producător cu privire la rezultatul testelor.

În cazul în care autoritatea competentă ajunge la concluzia că un lot de medicamente veterinare nu este în concordanță cu raportul privind controlul întocmit de producător sau cu specificațiile menționate în autorizația de introducere pe piață, aceasta ia toate măsurile necesare împotriva titularului autorizației de introducere pe piață și, după caz, a producătorului și informează în mod corespunzător celelalte state membre în care medicamentul veterinar este autorizat.

**▼ B***Articolul 83*

(1) ► **M1** Autoritățile competente din statele membre suspendă, revocă, retrag sau modifică autorizațiile de introducere pe piață atunci când este evident că: ◀

**▼ M1**

(a) evaluarea raportului beneficii/riscuri al medicamentului veterinar este nefavorabilă în condiții autorizate de utilizare, ținând seama în special de beneficiile pentru sănătatea și bunăstarea animalului și de siguranța consumatorului, atunci când autorizația se referă la un medicament veterinar zootehnic;

**▼ B**

- (b) produsul medicamentos veterinar nu are nici un efect terapeutic asupra speciilor de animale cărora le este destinat tratamentul;
- (c) compoziția sa calitativă și cantitativă nu este cea declarată;
- (d) perioada de așteptare recomandată este inadecvată pentru a se asigura că produsele alimentare obținute din animalul tratat nu conțin reziduuri care ar putea constitui un pericol pentru sănătatea consumatorului;
- (e) produsul medicamentos veterinar este pus în vânzare pentru o utilizare care este interzisă de alte dispoziții comunitare;

**▼ M1**

(f) informațiile comunicate în documentele cererii în conformitate cu articolele 12–13d și 27 sunt incorecte;

**▼ B**

(g) testele de control menționate la articolul 81 alineatul (1) nu au fost efectuate.

**▼ M1**

Cu toate acestea, atunci când un cadru legislativ comunitar este în curs de adoptare, autoritatea competentă poate refuza autorizarea unui medicament veterinar în cazul în care această acțiune este necesară pentru protecția sănătății publice, a sănătății consumatorului și a sănătății animalelor.

**▼ B**

(2) ► **M1** Autorizațiile de introducere pe piață se pot suspenda, revoca, retrage sau modifica atunci când se constată că: ◀

**▼ M1**

(a) datele prezentate în susținerea cererii, prevăzute la articolele 12–13d, nu au fost modificate în conformitate cu articolul 27 alineatele (1) și (5);

**▼ B**

(b) informațiile noi menționate la articolul 27 alineatul (3) nu au fost comunicate autorităților competente.

*Articolul 84*

(1) Fără a aduce atingere articolului 83, statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că livrarea unui produs medicamentos veterinar este interzisă și că produsul medicamentos în cauză este retras de pe piață dacă:

**▼ M1**

(a) este clar că evaluarea raportului beneficii/riscuri al medicamentului veterinar este nefavorabil, în condiții autorizate de utilizare, ținând seama în special de beneficiile pentru sănătatea și bunăstarea animalului și de beneficiile privind siguranța și sănătatea consumatorului, atunci când autorizația se referă la un medicament veterinar zootehnic;

**▼B**

- (b) produsul medicamentos veterinar nu are nici un efect terapeutic asupra speciilor de animale cărora le este destinat tratamentul;
  - (c) compoziția calitativă și cantitativă a produsului medicamentos veterinar nu este cea declarată;
  - (d) perioada de așteptare recomandată este inadecvată pentru a se asigura că produsele medicamentoase obținute din animalul tratat nu conțin reziduuri care ar putea constitui un pericol pentru sănătatea consumatorului;
  - (e) nu au fost efectuate testele de control menționate la articolul 81 alineatul (1), sau nu au fost respectate alte cerințe sau obligații legate de acordarea autorizației de fabricație menționate la articolul 44 alineatul (1).
- (2) Autoritatea competentă poate aplica interdicția de furnizare și retragerea sa de pe piață doar în cazul acelor loturi de producție care fac obiectul contestațiilor.

*Articolul 85*

- (1) Autoritatea competentă a unui stat membru suspendă sau retrage autorizația de fabricație pentru o categorie de preparate sau pentru toate preparatele dacă oricare dintre cerințele prevăzute la articolul 45 nu mai este îndeplinită.
- (2) Pe lângă de măsurile prevăzute la articolul 84, autoritatea competentă a unui stat membru poate fie să suspende producerea sau importul de produse medicamentoase veterinare provenind din țări terțe, fie să suspende sau să retragă autorizația de fabricație pentru o categorie de preparate sau pentru toate preparatele, dacă nu sunt respectate dispozițiile privind fabricația sau importurile din țări terțe.

**▼M1**

- (3) Statele membre interzic publicitatea destinată publicului larg având ca obiect medicamentele veterinare care:
- (a) în conformitate cu articolul 67, sunt disponibile numai pe baza unei rețete veterinare sau
  - (b) conțin substanțe definite drept psihotrope sau narcotice de convențiile internaționale, precum convențiile Organizației Națiunilor Unite din 1961 și 1971.

**▼B***Articolul 86*

Dispozițiile din prezentul titlu se aplică produselor medicamentoase veterinare homeopatice.

*Articolul 87*

Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a-i încuraja pe veterinari și pe ceilalți profesioniști vizați să raporteze autorităților competente orice reacții adverse la produsele medicamentoase veterinare.

## TITLUL IX

## COMITETUL PERMANENT

**▼M5***Articolul 88*

Comisia adoptă orice modificări necesare în vederea adaptării anexei I pentru a ține seama de progresul tehnic.

**▼ M5**

Măsurile respective, destinate să modifice elemente neesențiale ale prezentei directive, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menționată la articolul 89 alineatul (2a).

**▼ B***Articolul 89*

(1) Comisia este asistată de un Comitet permanent pentru produse medicamentoase veterinare în scopul adaptării la progresul tehnic a directivelor referitoare la eliminarea barierelor tehnice în calea comerțului în sectorul produselor medicamentoase veterinare (denumit în continuare „Comitetul permanent”).

**▼ M1**

(2) În cazul în care se face referire la prezentul alineat, se aplică Decizia 1999/468/CE articolele 5 și 7, cu respectarea dispozițiilor articolului 8.

Perioada prevăzută de Decizia 1999/468/CE articolul 5 alineatul (6) se stabilește la trei luni.

**▼ M5**

(2a) Atunci când se face trimitere la prezentul alineat, se aplică articolul 5a alineatele (1)-(4) și articolul 7 din Decizia 1999/468/CE, având în vedere dispozițiile articolului 8 din respectiva decizie.

**▼ M1**

(3) În cazul în care se face referire la prezentul alineat, se aplică Decizia 1999/468/CE articolele 4 și 7, cu respectarea dispozițiilor articolului 8.

Perioada prevăzută de Decizia 1999/468/CE articolul 4 alineatul (3) se stabilește la o lună.

**▼ M5**

(4) Regulamentul de procedură al comitetului permanent se publică.

**▼ B**

## TITLUL X

## DISPOZIȚII GENERALE

**▼ M1***Articolul 90*

Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că autoritățile competente în cauză își comunică reciproc informațiile necesare, în special informațiile referitoare la respectarea cerințelor adoptate pentru autorizațiile prevăzute la articolul 44, pentru certificatele prevăzute la articolul 80 alineatul (5) sau pentru autorizația de introducere pe piață a produselor.

În urma unei cereri motivate, statele membre comunică de îndată rapoartele prevăzute la articolul 80 alineatul (3) autorităților competente dintr-un alt stat membru.

Concluziile la care se ajunge în urma inspecției prevăzute la articolul 80 alineatul (1), efectuate de inspectorii statelor membre în cauză, sunt valabile pentru Comunitate.

Cu toate acestea, prin excepție, în cazul în care un stat membru nu a fost în măsură, din motive serioase ce țin de sănătatea umană sau animală, să accepte concluziile unei inspecții prevăzute la articolul 80 alineatul (1), acel stat membru informează de îndată Comisia și Agenția. Agenția informează statele membre implicate.

Atunci când Comisia este informată cu privire la aceste motive serioase, ea poate, după consultări cu statele membre în cauză, să îi solicite inspectorului autorității competente de supraveghere să efectueze o

**▼M1**

nouă inspecție; inspectorul poate fi însoțit de alți doi inspectori din statele membre care nu sunt părți în dispută.

**▼B***Articolul 91*

(1) Fiecare stat membru ia toate măsurile necesare pentru a se asigura că agenția este informată de îndată cu privire la deciziile de acordare a autorizației de introducere pe piață și la toate deciziile de refuzare sau retragere a unei autorizații de introducere pe piață, de anulare a unei decizii de refuzare sau retragere a unei decizii de introducere pe piață, de interzicere a furnizării sau de retragere a unui produs de pe piață, împreună cu motivele pe care se întemeiază aceste decizii.

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață este obligat să notifice de îndată statelor membre în cauză orice acțiune luată de acesta pentru a suspenda introducerea pe piață unui produs medicamentos veterinar sau pentru a retrage un produs medicamentos de pe piață, împreună cu motivele acestei acțiuni, dacă aceasta din urmă se referă la eficacitatea produsului medicamentos veterinar sau la protecția sănătății publice. Statele membre se asigură că aceste informații sunt aduse la cunoștința agenției.

(3) Statele membre se asigură că informațiile corespunzătoare privind acțiunile care sunt întreprinse în conformitate cu alineatele (1) și (2) și care pot afecta protecția sănătății în țări terțe sunt aduse de îndată la cunoștința organizațiilor internaționale intere sate, iar o copie a acestor informații se prezintă agenției.

*Articolul 92*

Statele membre își comunică reciproc toate informațiile necesare pentru a garanta calitatea și siguranța produselor medicamentoase veterinare homeopatice fabricate și introduse pe piață în Comunitate, în special informațiile prevăzute la articolele 90 și 91.

*Articolul 93*

(1) La cererea producătorului sau exportatorului de produse medicamentoase veterinare, sau a autorităților din țara terță importatoare, statele membre atestă că acest producător deține autorizația de fabricație. La emiterea acestor certificate, statele membre se conformează următoarelor condiții:

- (a) au în vedere măsurile administrative în vigoare ale Organizației Mondiale a Sănătății;
- (b) pentru produsele medicamentoase veterinare destinate exportului care sunt deja autorizate pe teritoriul lor, acestea furnizează rezumatul caracteristicilor produsului, aprobat în conformitate cu articolul 25, sau, în absența acestuia, un document echivalent.

(2) Dacă producătorul nu deține o autorizație de introducere pe piață, acesta oferă autorităților responsabile cu stabilirea certificatului prevăzut la alineatul (1) o declarație în care explică de ce nu este disponibilă o autorizație de introducere pe piață.

*Articolul 94*

Fiecare decizie menționată în prezenta directivă și luată de autoritățile competente ale statelor membre poate fi adoptată numai pe motivele stabilite în prezenta directivă și prezintă în detaliu considerentele pe care se întemeiază.

O astfel de decizie este notificată părții în cauză, simultan cu informațiile privind căile de atac disponibile în conformitate cu legislația

**▼B**

în vigoare și termenul în care îi este permisă formularea unei căi de atac.

**▼M1**

Deciziile de acordare sau de revocare a autorizației de introducere pe piață se pun la dispoziția publicului.

*Articolul 95*

Statele membre nu permit ca produsele alimentare pentru consum uman să fie luate de la animalele de testare, cu excepția cazului în care autoritățile competente au stabilit o perioadă corespunzătoare de așteptare. Perioada de așteptare trebuie:

- (a) să fie cel puțin cea prevăzută la articolul 11 alineatul (2), incluzând, după caz, un factor de siguranță care reflectă natura substanței testate sau
- (b) în cazul în care s-au stabilit limite maxime ale reziduurilor de către Comunitate în conformitate cu Regulamentul (CEE) nr. 2377/90, să se asigure că această limită maximă nu va fi depășită în produse alimentare.

*Articolul 95a*

Statele membre se asigură că se aplică sisteme corespunzătoare de colectare a medicamentelor veterinare nefolosite sau expirate.

*Articolul 95b*

Atunci când un medicament veterinar urmează să fie autorizat în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004, iar Comitetul științific, în avizul său, face trimitere la condițiile sau restricțiile recomandate pentru o utilizare sigură și eficientă a medicamentului veterinar, prevăzute la articolul 34 alineatul (4) litera (d) din acest regulament, se adoptă o decizie adresată statelor membre, în conformitate cu procedura prevăzută la articolele 37 și 38 din prezenta directivă, pentru punerea în aplicare a respectivelor condiții sau restricții.

**▼B**

## TITLUL XI

**DISPOZIȚII FINALE***Articolul 96*

Directivile 81/851/CEE, 81/852/CEE, 90/677/CEE și 92/74/CEE menționate la anexa II, partea A, se abrogă, fără a aduce atingere obligațiilor statelor membre cu privire la termenul de transpunere stabilit în anexa II, partea B.

Trimiterile făcute la directivele abrogate susmenționate se interpretează ca trimiteri la prezenta directivă și se interpretează în conformitate cu tabelul de corespondență din anexa II.

*Articolul 97*

Prezenta directivă intră în vigoare în a douăzecea zi de la publicării în *Jurnalul Oficial al Comunităților Europene*.

*Articolul 98*

Prezenta directivă se adresează statelor membre.



▼ **M2***ANEXA I***STANDARDE CHIMICE, FARMACEUTICE ȘI ANALITICE, TESTE PRIVIND SIGURANȚA ȘI REZIDUURILE, TESTE PRECLINICE ȘI STUDII CLINICE ÎN CEEA CE PRIVIȘTE TESTAREA MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR**

## CUPRINS

## INTRODUCERE ȘI PRINCIPII GENERALE

## TITLUL I

## CERINȚE PRIVIND MEDICAMENTELE DE UZ VETERINAR, ALTELE DECÂT MEDICAMENTELE IMUNOLOGICE DE UZ VETERINAR

- PARTEA 1: REZUMATUL DOSARULUI
- A. INFORMAȚII ADMINISTRATIVE
  - B. REZUMATUL CARACTERISTICILOR MEDICAMENTULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL ÎNȘOȚITOR
  - C. REZUMATUL DETALIAT ȘI REZUMATUL ASPECTELOR CRITICE
- PARTEA 2: INFORMAȚII FARMACEUTICE [FIZICO-CHIMICE, BIOLOGICE SAU MICROBIOLOGICE (CALITATE)]
- Principii și cerințe fundamentale
- A. DATE CALITATIVE ȘI CANTITATIVE ALE CONSTITUENȚILOR
    - 1. Date calitative
    - 2. Terminologie uzuală
    - 3. Date cantitative
    - 4. Dezvoltarea farmaceutică
  - B. DESCRIEREA METODEI DE FABRICAȚIE
  - C. CONTROLUL MATERIALELOR DE BAZĂ
    - 1. Cerințe generale
      - 1.1. Substanțe active
        - 1.1.1. Substanțe active enumerate în farmacopei
        - 1.1.2. Substanțe active care nu figurează într-o farmacopee
        - 1.1.3. Caracteristicile fizico-chimice care pot afecta biodisponibilitatea
      - 1.2. Excipienți
      - 1.3. Sistemul de închidere a recipientului
        - 1.3.1. *Substanța activă*
        - 1.3.2. *Produsul finit*
      - 1.4. Substanțe de origine biologică
  - D. TESTELE DE CONTROL REALIZATE ÎN ETAPE INTERMEDIARE ALE PROCESULUI DE FABRICAȚIE
  - E. TESTELE DE CONTROL PENTRU PRODUSUL FINIT
    - 1. Caracteristicile generale ale produsului finit
    - 2. Identificarea și analiza cantitativă a substanței (substanțelor) active
    - 3. Identificarea și analiza constituenților excipienților
    - 4. Teste de siguranță
  - F. TEST DE STABILITATE
    - 1. Substanța (substanțele) activă (active)
    - 2. Produsul finit

▼ M2

## G. ALTE INFORMAȚII

## PARTEA 3: TESTE PRIVIND SIGURANȚA ȘI REZIDUURILE

## A. Teste de siguranță

## CAPITOLUL I: EFECTUAREA TESTELOR

1. Identificarea precisă a medicamentului și a substanței (substanțelor) active a (ale) acestuia
2. Farmacologie
  - 2.1. Farmacodinamie
  - 2.2. Farmacocinetică
3. Toxicologie
  - 3.1. Toxicitatea la o singură doză
  - 3.2. Toxicitatea la doze repetate
  - 3.3. Toleranța la specia țintă
  - 3.4. Toxicitatea asupra reproducerii, inclusiv teratogenicitatea
    - 3.4.1. *Studiul efectelor asupra reproducerii*
    - 3.4.2. *Studiu de teratogenicitate*
  - 3.5. Genotoxicitatea
  - 3.6. Carcinogenitatea
  - 3.7. Excepții
4. Alte cerințe
  - 4.1. Studii speciale
  - 4.2. Proprietățile microbiologice ale reziduurilor
    - 4.2.1. *Posibilele efecte asupra florei intestinale umane*
    - 4.2.2. *Posibilele efecte asupra microorganismelor utilizate pentru prelucrarea industrială a alimentelor*
  - 4.3. Observații la om
  - 4.4. Dezvoltarea rezistenței
5. Siguranța utilizatorului
6. Evaluarea riscului de mediu
  - 6.1. Evaluarea riscului de mediu al medicamentelor de uz veterinar care nu conțin sau nu constau în organisme modificate genetic
  - 6.2. Evaluarea riscului de mediu al medicamentelor de uz veterinar care conțin sau constau în organisme modificate genetic

## CAPITOLUL II: PREZENTAREA DATELOR ȘI A DOCUMENTELOR

## B. Teste privind reziduurile

## CAPITOLUL I: EFECTUAREA TESTELOR

1. Introducere
2. Metabolism și cinetica reziduurilor
  - 2.1. Farmacocinetica (absorbție, distribuție, metabolism, excreție)
  - 2.2. Reducerea reziduurilor
3. Metoda analitică de testare a reziduurilor

## CAPITOLUL II: PREZENTAREA DATELOR ȘI A DOCUMENTELOR

1. Identificarea medicamentului

## PARTEA 4: TESTE PRECLINICE ȘI STUDII CLINICE

## CAPITOLUL I: CERINȚE PRECLINICE

## A. Farmacologie

▼ M2

- A.1. Farmacodinamie
- A.2. Dezvoltarea rezistenței
- A.3. Farmacocinetică
- B. Toleranța la specia țintă de animale

## CAPITOLUL II: CERINȚE CLINICE

- 1. Principii generale
- 2. Desfășurarea studiilor clinice

## CAPITOLUL III: DATE ȘI DOCUMENTE

- 1. Rezultatele testelor preclinice
- 2. Rezultatele studiilor clinice

## TITLUL II

## CERINȚE PRIVIND MEDICAMENTELE IMUNOLOGICE DE UZ VETERINAR

## PARTEA 1: REZUMATUL DOSARULUI

- A. INFORMAȚII ADMINISTRATIVE
- B. REZUMATUL CARACTERISTICILOR MEDICAMENTULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL ÎNSOȚITOR
- C. REZUMATUL DETALIAT ȘI REZUMATUL ASPECTELOR CRITICE

## PARTEA 2: INFORMAȚII CHIMICE, FARMACEUTICE ȘI BIOLOGICE/MICROBIOLOGICE (CALITATE)

- A. DATE CALITATIVE ȘI CANTITATIVE ALE CONSTITUENȚILOR
  - 1. Date calitative
  - 2. „Terminologie uzuală”
  - 3. Date cantitative
  - 4. Prepararea medicamentului
- B. DESCRIEREA METODEI DE FABRICAȚIE
- C. PRODUCȚIA ȘI CONTROLUL MATERIALELOR DE BAZĂ
  - 1. Materialele de bază prezentate în farmacopei
  - 2. Materialele de bază care nu figurează într-o farmacopee
    - 2.1. Materialele de bază de origine biologică
    - 2.2. Materialele de bază de origine nebiologică
- D. TESTELE DE CONTROL PE PARCURSUL PROCESULUI DE FABRICAȚIE
- E. TESTELE DE CONTROL AL PRODUSULUI FINIT
  - 1. Caracteristicile generale ale produsului finit
  - 2. Identificarea substanței (substanțelor) active
  - 3. Titrul sau potența lotului
  - 4. Identificarea și analiza cantitativă a adjuvanților
  - 5. Identificarea și analiza componentelor excipienților
  - 6. Teste de siguranță
  - 7. Testul de sterilitate și puritate
  - 8. Umiditatea reziduală
  - 9. Inactivarea
- F. CONSTANȚA LOTURILOR
- G. TESTE DE STABILITATE
- H. ALTE INFORMAȚII

## PARTEA 3: TESTE DE SIGURANȚĂ

- A. INTRODUCERE ȘI CERINȚE GENERALE

▼ M2

- B. TESTELE DE LABORATOR
  - 1. Siguranța administrării unei singure doze
  - 2. Siguranța unei singure administrări a unei supradoze
  - 3. Siguranța administrării repetate a unei doze
  - 4. Studiul funcției reproductive
  - 5. Examinarea funcțiilor imunologice
  - 6. Cerințe speciale pentru vaccinurile vii
    - 6.1. Răspândirea tulpinii vaccinului
    - 6.2. Diseminarea în animalul vaccinat
    - 6.3. Reversia la virulență a vaccinurilor atenuate
    - 6.4. Proprietățile biologice ale tulpinii vaccinului
    - 6.5. Recombinarea sau rearanjarea genomică a tulpinilor
  - 7. Siguranța utilizatorului
  - 8. Studiul reziduurilor
  - 9. Interacțiuni
- C. STUDII EFECTUATE PE TEREN
- D. EVALUAREA RISCULUI DE MEDIU
- E. EVALUAREA NECESARĂ ÎN CAZUL MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR CARE CONȚIN SAU CONSTAU ÎN ORGANISME MODIFICATE GENETIC

## PARTEA 4: TESTE DE EFICACITATE

## CAPITOLUL I

- 1. Principii generale
- 2. Realizarea studiilor

## CAPITOLUL II

- A. Cerințe generale
- B. Studiile de laborator
- C. Studiile efectuate pe teren

## PARTEA 5: DATE ȘI DOCUMENTE

- A. INTRODUCERE
- B. STUDII DE LABORATOR
- C. STUDII EFECTUATE PE TEREN

## PARTEA 6: TRIMITERI BIBLIOGRAFICE

## TITLUL III

## CERINȚE PRIVIND ANUMITE CERERI DE ACORDARE A AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

- 1. Medicamente generice de uz veterinar
- 2. Medicamente biologice de uz veterinar similare
- 3. Uz veterinar bine stabilit
- 4. Medicamente de uz veterinar în combinație
- 5. Cereri cu acord în cunoștință de cauză
- 6. Documentația pentru cererile de acordare a autorizației în situații excepționale
- 7. Cererile mixte de acordare a autorizației de introducere pe piață

## TITLUL IV

## CERINȚE PRIVIND CERERILE DE ACORDARE A AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ A ANUMITOR MEDICAMENTE DE UZ VETERINAR

- 1. MEDICAMENTE IMUNOLOGICE DE UZ VETERINAR
- 2. MEDICAMENTELE HOMEOPATICE DE UZ VETERINAR

## ▼M2

## INTRODUCERE ȘI PRINCIPII GENERALE

1. Datele și documentele care însoțesc o cerere pentru autorizația de introducere pe piață în temeiul articolului 12 și al articolului 13d se prezintă în conformitate cu condițiile stabilite în prezenta anexă și iau în considerare ghidurile publicate de Comisie în „Normele de reglementare a medicamentelor în Uniunea Europeană”, volumul 6B, Aviz pentru solicitanți, Medicamente de uz veterinar, Prezentarea și conținutul dosarului.
2. La întocmirea dosarului pentru cererea de acordare a autorizației de introducere pe piață, solicitanții iau de asemenea în considerare starea actuală a cunoștințelor privind medicamentele de uz veterinar și orientările științifice referitoare la calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor de uz veterinar, publicate de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA), și celelalte orientări comunitare farmaceutice publicate de Comisie în diferite volume ale „Normelor de reglementare a medicamentelor în Uniunea Europeană”.
3. Pentru medicamentele de uz veterinar, altele decât medicamentele imunologice de uz veterinar, în ceea ce privește partea (farmaceutică) privind calitatea (teste fizico-chimice, biologice și microbiologice) a dosarului, sunt aplicabile toate monografiile relevante, inclusiv monografiile generale și capitolele generale din *Farmacopeea europeană*. Pentru medicamentele imunologice de uz veterinar, în ceea ce privește părțile privind calitatea, siguranța și eficacitatea ale dosarului, sunt aplicabile toate monografiile relevante, inclusiv monografiile generale și capitolele generale, din *Farmacopeea europeană*.
4. Procesul de fabricație trebuie să respecte cerințele Directivei 91/412/CEE a Comisiei <sup>(1)</sup> de stabilire a principiilor și a liniilor directoare de bună practică de fabricație pentru medicamentele de uz veterinar și principiile și ghidurile de bună practică de fabricație (BPF), publicate de Comisie în „Normele de reglementare a medicamentelor în Uniunea Europeană”, volumul 4.
5. Toate informațiile care sunt relevante pentru evaluarea medicamentului de uz veterinar în cauză se includ în cerere, fie că sunt favorabile sau nu medicamentului. În special, se prezintă toate detaliile relevante cu privire la orice test sau studiu incomplet sau abandonat referitor la medicamentul de uz veterinar.
6. Teste farmacologice, toxicologice, testele privind reziduurile și siguranța sunt efectuate în conformitate cu dispozițiile privind buna practică de laborator (BPL) stabilite în Directiva 2004/10/CE a Parlamentului European și a Consiliului <sup>(2)</sup> și în Directiva 2004/9/CE a Parlamentului European și a Consiliului <sup>(3)</sup>.
7. Statele membre se asigură că toate experimentele pe animale se desfășoară în conformitate cu Directiva 86/609/CEE a Consiliului <sup>(4)</sup>.
8. Pentru a monitoriza evaluarea raportului risc/beneficiu, toate informațiile noi care nu sunt cuprinse în cererea inițială și toate informațiile referitoare la farmacovigilență se transmit autorității competente. După acordarea autorizației de introducere pe piață, orice schimbare adusă în conținutul dosarului este prezentată autorităților competente în conformitate cu Regulamentele (CE) nr. 1084/2003 <sup>(5)</sup> sau (CE) nr. 1085/2003 <sup>(6)</sup> ale Comisiei pentru medicamentele de uz veterinar autorizate astfel cum a fost definit la articolul 1 al acestor regulamente.
9. Evaluarea riscului de mediu legat de diseminarea medicamentelor de uz veterinar care conțin sau constau în organisme modificate genetic (OMG-uri) în sensul articolului 2 din Directiva 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului <sup>(7)</sup> este inclusă în dosar. Informațiile sunt prezentate în conformitate cu dispozițiile Directivei 2001/18/CE și ale Regulamentului (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului <sup>(8)</sup>, luând în considerare ghidurile de orientare publicate de Comisie.
10. În cazul cererilor de autorizare de introducere pe piață a unor medicamente de uz veterinar care vizează specii animale sau a le căror indicații care

<sup>(1)</sup> JO L 228, 17.8.1991, p. 70.

<sup>(2)</sup> JO L 50, 20.2.2004, p. 44.

<sup>(3)</sup> JO L 50, 20.2.2004, p. 28.

<sup>(4)</sup> JO L 358, 18.12.1986, p. 1.

<sup>(5)</sup> JO L 159, 27.6.2003, p. 1.

<sup>(6)</sup> JO L 159, 27.6.2003, p. 24.

<sup>(7)</sup> JO L 106, 17.4.2001, p. 1.

<sup>(8)</sup> JO L 136, 30.4.2004, p. 1.

▼ **M2**

reprezintă sectoare mai mici ale pieții, se poate aplica o abordare mai flexibilă. În asemenea cazuri, trebuie luate în considerare orientările științifice și/sau avizele științifice relevante.

Prezenta anexă este împărțită în patru titluri:

Titlul I descrie cerințele standardizate aplicabile medicamentelor de uz veterinar, altele decât medicamentele imunologice de uz veterinar.

Titlul II descrie cerințele standardizate aplicabile medicamentelor imunologice de uz veterinar.

Titlul III descrie tipuri specifice de autorizații de introducere pe piață și cerințele corespunzătoare.

Titlul IV descrie cerințele din dosar aplicabile anumitor tipuri de medicamente de uz veterinar.

## TITLUL I

**CERINȚE PRIVIND MEDICAMENTELE DE UZ VETERINAR, ALTELE DECÂT MEDICAMENTELE IMUNOLOGICE DE UZ VETERINAR**

Următoarele cerințe se aplică medicamentelor de uz veterinar, altele decât medicamentele imunologice de uz veterinar, cu excepția dispozițiilor contrare stabilite în titlul III.

PARTEA 1: *REZUMATUL DOSARULUI*

## A. INFORMAȚII ADMINISTRATIVE

Medicamentul de uz veterinar care constituie obiectul cererii se identifică prin denumirea acestuia și denumirea substanței (substanțelor) active, împreună cu concentrația, forma farmaceutică, calea și metoda de administrare [a se vedea articolul 12 alineatul (3) litera (f) din directivă] și o descriere a prezentării comerciale finale a medicamentului, inclusiv prin ambalaj, etichetă și prospectul însoțitor [a se vedea articolul 12 alineatul (3) litera (l) din directivă].

Se prezintă numele și adresa solicitantului, împreună cu numele și adresele fabricanților și ale sediilor implicate în diferite etape ale fabricației, testării și livrării medicamentului (inclusiv cele ale fabricantului produsului finit și ale fabricantului/fabricanților substanței/substanțelor active) și, dacă este relevant, numele și adresa importatorului.

Solicitantul specifică numărul și titlurile volumelor documentației prezentate în sprijinul cererii și indică mostrele prezentate, dacă acestea există.

La informațiile administrative se anexează un document care atestă faptul că fabricantul este autorizat să producă medicamentele de uz veterinar în cauză, conform definiției din articolul 44, împreună cu o listă a țărilor în care s-a acordat autorizația, copii ale tuturor rezumatelor caracteristicilor medicamentului, în conformitate cu articolul 14, aprobate de statele membre, precum și o listă a țărilor în care a fost depusă sau refuzată o cerere.

## B. REZUMATUL CARACTERISTICILOR MEDICAMENTULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL ÎNSOȚITOR

Solicitantul propune un rezumat al caracteristicilor medicamentului, în conformitate cu articolul 14 din prezenta directivă.

Se prezintă o propunere de text pentru eticheta de pe recipientul medicamentului și cea de pe ambalajul acestuia, în conformitate cu titlul V din prezenta directivă, împreună cu un prospect însoțitor, în cazul în care acesta este cerut în temeiul articolului 61. În plus, solicitantul furnizează una sau mai multe mostre sau machete ale prezentării (prezentărilor) finale a(le) medicamentului de uz veterinar, în cel puțin una dintre limbile oficiale ale Uniunii Europene; macheta poate fi furnizată în alb și negru și pe suport electronic, în cazul în care a fost obținut în acest sens acordul prealabil din partea autorității competente.

## C. REZUMATUL DETALIAȚ ȘI REZUMATUL ASPECTELOR CRITICE

În conformitate cu articolul 12 alineatul (3), sunt furnizate rezumatul detaliat și cel al aspectelor critice privind rezultatele testelor farmaceutice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice), al testelor privind siguranța și reziduurile, al testelor clinice și preclinice și al testelor de evaluare a riscurilor potențiale pentru mediu prezentate de medicamentul de uz veterinar.

▼ **M2**

Fiecare rezumat detaliat și rezumat al aspectelor critice este redactat în funcție de starea cunoștințelor științifice la momentul depunerii cererii. Aceste rezumate conțin o evaluare a diverselor teste și studii efectuate, care constituie dosarul autorizației de introducere pe piață, și se referă la toate aspectele relevante pentru evaluarea calității, a siguranței și a eficacității medicamentului de uz veterinar. Acestea prezintă detaliile privind rezultatele testelor și ale studiilor incluse la dosar, precum și trimiteri bibliografice precise.

Toate datele importante se prezintă pe scurt într-un apendice, redactat, ori de câte ori este posibil, sub formă de tabele sau grafice. Rezumatul detaliat și cel al aspectelor critice și apendicele fac trimiteri precise la informațiile cuprinse în documentația principală.

Rezumatul detaliat și cel al aspectelor critice sunt semnate și datate și se anexează la acestea informații privind educația, pregătirea și experiența profesională a autorului acestora. Se declară relațiile profesionale ale autorului cu solicitantul.

În cazul în care substanța activă a fost inclusă într-un medicament de uz uman autorizat în conformitate cu cerințele din anexa I la Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului <sup>(1)</sup>, rezumatul global privind calitatea prevăzut în modulul 2 secțiunea 2.3 din respectiva anexă poate înlocui rezumatul privind documentația referitoare la substanța activă sau medicament, după caz.

În cazul în care autoritatea competentă a anunțat în mod public că informațiile chimice, farmaceutice și biologice/macrobiologice referitoare la medicamentul finit pot fi incluse în dosar doar în formatul documentului tehnic comun (DTC), rezumatul detaliat și cel al aspectelor critice privind rezultatele testelor farmaceutice pot fi prezentate în formatul rezumatului global privind calitatea.

În cazul unei cereri privind o specie animală sau al unor instrucțiuni care reprezintă sectoare mai mici ale pieței, formatul rezumatului global privind calitatea poate fi utilizat fără acordul prealabil al autorităților competente.

**PARTEA 2: INFORMAȚII FARMACEUTICE [FIZICO-CHIMICE, BIOLOGICE SAU MICROBIOLOGICE (CALITATE)]**

**Principii și cerințe fundamentale**

Datele și documentele care se anexează la cererea de acordare a autorizației de introducere pe piață conform articolului 12 alineatul (3) litera (j) primul paragraf se prezintă în conformitate cu cerințele de mai jos.

Datele farmaceutice (fizico-biologice, biologice sau microbiologice) includ pentru substanța activă sau substanțele active și pentru medicamentul finit informații privind procesul de fabricație, caracterizarea și proprietățile, procedurile de control al calității și cerințele, stabilitatea, precum și o descriere a compoziției, a dezvoltării și a prezentării medicamentului de uz veterinar.

Toate monografiile, inclusiv monografiile generale și capitolele generale din *Farmacopeea europeană* sau, dacă nu, din farmacopeea unui stat membru sunt aplicabile.

Toate metodele de testare îndeplinesc criteriile pentru analiza și controlul calității materialelor de bază și ale produsului finit și trebuie să țină cont de orientările și cerințele stabilite. Se prezintă și rezultatele studiilor de validare.

Descrierea metodei (metodelor) de testare trebuie să fie detaliată și suficient de precisă, astfel încât să fie posibilă reproducerea acestora (acestora) în cadrul testelor de control efectuate la solicitarea autorității competente; se descrie suficient de detaliat orice aparat sau echipament special care se poate utiliza și, dacă este posibil, se prezintă și o schemă a acestuia. Se adaugă formulele reactivilor de laborator pentru fiecare metodă de preparare, dacă acest lucru este necesar. Pentru metodele de testare incluse în *Farmacopeea europeană* sau în farmacopeea unui stat membru, descrierea menționată se poate înlocui printr-o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.

În cazul în care este relevant, se utilizează materialele de referință chimice și biologice din *Farmacopeea europeană*. În cazul în care sunt utilizate alte materiale și standarde de referință, acestea se identifică și se descriu detaliat.

În cazuri în care substanța activă a fost inclusă într-un medicament de uz uman autorizat în conformitate cu cerințele din anexa I la Directiva 2001/83/CE, informațiile chimice, farmaceutice și biologice/microbiologice prevăzute în modulul 3

<sup>(1)</sup> JO L 311, 28.11.2001, p. 67.

▼ **M2**

din respectiva directivă pot înlocui documentația referitoare la substanța activă sau la medicamentul finit, după caz.

Informațiile chimice, farmaceutice și biologice/macrobiologice referitoare la substanța activă sau la medicamentul finit pot fi incluse în dosar doar în formatul documentului tehnic comun (DTC), în cazul în care autoritatea competentă a făcut publică această posibilitate.

În cazul unei cereri privind o specie animală sau al unor instrucțiuni care reprezintă sectoare mai mici ale pieții, formatul DTC poate fi utilizat fără acordul prealabil al autorităților competente.

## A. DATE CALITATIVE ȘI CANTITATIVE ALE CONSTITUENȚILOR

### 1. Date calitative

„Datele calitative” ale tuturor constituenților medicamentului imunologic de uz veterinar reprezintă denumirea sau descrierea următoarelor:

- substanța (substanțele) activă (active);
- constituentul (constituenții) excipienților, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv coloranți, conservanți, adjuvanți, stabilizatori, agenți de creștere a vâscozității, emulgatori, substanțe aromatizante și aromatice etc.;
- constituenții învelișului exterior al medicamentelor de uz veterinar – cum ar fi capsule, capsule gelatinoase etc. – destinați ingerării de către animale sau administrării pe altă cale.

La aceste date se adaugă orice alte date relevante referitoare la ambalajul direct și, după caz, ambalajul secundar și, dacă este cazul, la modul de închidere, împreună cu detalii privind dispozitivele cu ajutorul cărora se utilizează sau se administrează medicamentul și care se livrează împreună cu acesta.

### 2. Terminologie uzuală

Terminologia uzuală care trebuie folosită la descrierea constituenților medicamentelor de uz veterinar reprezintă, fără a aduce atingere aplicării celorlalte dispoziții din articolul 12 alineatul (3) litera (c):

- pentru constituenții care apar în *Farmacopeea europeană* sau, dacă nu, în farmacopeea națională a unuia din statele membre, titlul principal al monografiei în cauză, cu trimitere la farmacopeea respectivă;
- pentru alți constituenți, denumirea internațională nebrețată (DIN) recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), la care se poate adăuga altă denumire nebrețată sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă; constituenții care nu au o denumire internațională nebrețată sau o denumire științifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare a acestora și a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, orice alte detalii relevante;
- pentru coloranți, desemnarea prin codul „E”, care le este atribuit în Directiva 78/25/CEE a Consiliului <sup>(1)</sup>.

### 3. Date cantitative

3.1. Pentru a furniza „datele cantitative” privind toate substanțele active ale medicamentelor de uz veterinar, este necesar, în funcție de forma farmaceutică în cauză, să se specifice, pentru fiecare substanță activă, masa sau numărul de unități de activitate biologică, fie pe unitate de doză, fie pe unitate de masă sau volum.

Unitățile de activitate biologică se utilizează pentru substanțele care nu pot fi definite chimic. Dacă a fost definită o unitate internațională de activitate biologică de către Organizația Mondială a Sănătății, aceasta va fi utilizată. În cazul în care nu există o unitate internațională definită, unitățile de activitate biologică se exprimă într-un mod care să ofere informații clare cu privire la activitatea substanței prin utilizarea, după caz, a unităților din *Farmacopeea europeană*.

Ori de câte ori este posibil, activitatea biologică se indică pe unități de masă sau volum. La informațiile menționate se adaugă:

- pentru preparatele cu doză unică, masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă din fiecare recipient unitar, luând în consi-

<sup>(1)</sup> JO L 11, 14.1.1978, p. 18.



▼ **M2**

derare volumul utilizabil al medicamentului, după reconstituire, unde este cazul;

- pentru medicamentele de uz veterinar care urmează să fie administrate sub formă de picături, masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă conținută într-o picătură sau conținută în numărul de picături ce corespund la 1 ml sau 1 g de preparat;
- pentru siropuri, emulsii, preparate granulate și alte forme farmaceutice care trebuie administrate în cantități măsurate, masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă pe cantitatea măsurată.

3.2. Substanțele active prezente sub formă de compuși sau derivați sunt indicate cantitativ cu ajutorul masei totale a acestora și, dacă este necesar sau relevant, cu ajutorul masei entității sau entităților active ale moleculei.

3.3. Pentru medicamentele de uz veterinar care conțin o substanță activă care face pentru prima dată obiectul unei cereri pentru obținerea autorizației de introducere pe piață într-un stat membru, datele cantitative cu privire la o substanță activă care este o sare sau un hidrat se exprimă întotdeauna prin masa entității sau a entităților active din moleculă. Compoziția cantitativă a tuturor medicamentelor de uz veterinar, autorizate ulterior în statele membre, se stabilește în același mod pentru aceeași substanță activă.

#### 4. Dezvoltarea farmaceutică

Trebuie furnizată o explicație privind alegerea compoziției, a constituenților, a ambalajului direct, a unui eventual ambalaj suplimentar și, dacă este cazul, a unui ambalaj exterior, a funcției excipienților în medicamentul finit și a metodei de fabricație a produsului finit. Explicația respectivă trebuie susținută cu date științifice referitoare la dezvoltarea farmaceutică. Trebuie să se declare supradozarea la fabricație și să se prezinte justificarea acesteia. Trebuie demonstrat faptul că caracteristicile microbiologice (puritatea microbiologică și activitatea antimicrobiană) și instrucțiunile de utilizare sunt adecvate pentru utilizarea prevăzută a medicamentului, după cum este specificat în dosarul cererii de autorizare a introducerii pe piață.

#### B. DESCRIEREA METODEI DE FABRICAȚIE

Trebuie indicate numele, adresa și responsabilitatea fiecărui producător și fiecare loc de producție propus sau instalație asociată cu procesul de fabricare și testare.

Descrierea metodei de fabricație care se anexează la cererea pentru obținerea autorizației de introducere pe piață, conform articolului 12 alineatul (3) litera (d), se redactează astfel încât să ofere o imagine corespunzătoare cu privire la natura operațiilor utilizate.

În acest sens, descrierea include cel puțin următoarele:

- menționarea diferitelor etape de fabricație, astfel încât să se poată aprecia dacă procesele utilizate la fabricarea formei farmaceutice respective ar fi putut să determine o modificare nedorită a constituenților;
- pentru fabricația continuă, toate detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității produsului finit;
- formula de fabricare concretă, cu datele cantitative ale tuturor substanțelor utilizate, cantitățile de excipienți fiind indicate, cu toate acestea, prin valori aproximative, în măsura în care sunt necesare pentru forma farmaceutică respectivă; se menționează orice substanță care ar putea să dispară în timpul fabricației; se indică și se justifică orice supradozare la supradozare;
- se precizează etapele de producție în care se recoltează mostre pentru testele de control intermediar și limitele aplicabile, dacă alte date din documentele care susțin cererea indică necesitatea efectuării acestor teste pentru controlul calității produsului finit;
- studii experimentale de validare a procesului de fabricație și, după caz, un program de validare a procedurii de fabricație pentru loturi la scară de producție;
- pentru medicamentele sterile, în cazul în care sunt utilizate condiții standard de sterilizare care nu corespund farmacopeii, detalii privind procesele de sterilizare și/sau procedurile aseptice utilizate.

**▼M2****C. CONTROLUL MATERIALELOR DE BAZĂ****1. Cerințe generale**

În sensul prezentei secțiuni, „materiale de bază” reprezintă toți constituenții medicamentului de uz veterinar și, dacă este necesar, ai recipientului acestuia, inclusiv ai sistemului de închidere a acestuia, menționat la secțiunea A punctul 1 de mai sus.

Dosarul include specificațiile și informațiile privind testele care trebuie efectuate pentru controlul calității tuturor loturilor de materiale de bază.

Controalele de rutină efectuate pentru fiecare lot de materiale de bază trebuie să fie conforme cu declarațiile din cererea de acordare a autorizației de introducere pe piață. În cazul în care se utilizează alte controale decât cele menționate în farmacopee, trebuie furnizate dovezile îndeplinirii de către materialele de bază respective a condițiilor de calitate prevăzute în farmacopee.

În cazul în care a fost emis un certificat de conformitate de către Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale (EDQM) pentru un material de bază, substanță activă sau excipient, acest certificat constituie referința la monografia corespunzătoare din *Farmacopeea europeană*.

În cazul în care se face trimitere la un certificat de conformitate, producătorul prezintă solicitantului, în scris, asigurarea că procesul de fabricație nu a fost modificat de la acordarea certificatului de conformitate de către Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale (EDQM).

Certificate de analiză sunt prezentate pentru materialele de bază pentru a demonstra conformitatea cu specificația definită.

**1.1. Substanțe active**

Trebuie indicate numele, adresa și responsabilitatea fiecărui producător și fiecare loc de producție propus sau instalație asociată cu procesul de fabricare și testare a unei substanțe active.

Pentru o substanță activă bine definită, producătorul substanței active sau solicitantul poate să aranjeze ca informațiile următoare să fie furnizate într-un document separat adresat direct autorităților competente de către producătorul substanței active sub forma unui dosar standard al substanței active:

- (a) o descriere detaliată a procesului de fabricație;
- (b) o descriere a controlului calității în timpul fabricării;
- (c) o descriere a procesului de validare.

În acest caz, producătorul trebuie, totuși, să furnizeze solicitantului toate datele care ar putea să-i fie necesare acestuia din urmă pentru a-și asuma responsabilitatea pentru medicamentul de uz veterinar. Fabricantul confirmă, în scris, solicitantului că asigură producerea unor loturi constante și faptul că procesul de fabricație sau specificațiile tehnice nu se modifică fără informarea solicitantului. Documentele și datele care vin în sprijinul cererii pentru o astfel de modificare trebuie furnizate autorităților competente; aceste documente și date trebuie furnizate, de asemenea, solicitantului, în cazul în care se referă la partea privind solicitantul din dosarul standard al substanței active.

În plus, trebuie furnizate informații privind metoda de fabricație, controlul calității și impuritățile, precum și o demonstrație a structurii moleculare, în cazul în care nu este disponibil un certificat de conformitate pentru substanța activă.

1. Informațiile privind procesul de fabricație includ o descriere a procesului de fabricație a substanței active care reprezintă angajamentul solicitantului pentru fabricarea substanței active. Se enumeră toate materialele necesare pentru fabricarea substanței (substanțelor) active, identificându-se etapa în care se utilizează fiecare material în cadrul procesului. Se furnizează informații cu privire la calitatea și controlul acestor materiale. Se furnizează informații care să demonstreze că materialele sunt conforme cu standardele corespunzătoare pentru utilizarea prevăzută.
2. Informațiile privind controlul calității conțin testele (inclusiv criteriile de acceptare) efectuate în fiecare etapă critică, informații privind calitatea și controlul intermediarilor și validarea procesului și/sau studiile de evaluare, după caz. De asemenea, acestea conțin date de validare pentru metodele de analiză aplicate substanței active, după caz.

## ▼M2

3. Informațiile privind impuritățile indică impuritățile previzibile împreună cu nivelurile și natura impurităților observate. De asemenea, acestea conțin, după caz, informații privind siguranța acestor impurități.
4. Pentru medicamentele biotehnologice de uz veterinar, demonstrația structurii moleculare include secvența schematică a aminoacizilor și masa moleculară relativă.

## 1.1.1. Substanțe active enumerate în farmacopei

Monografiile generale și specifice ale *Farmacopeii europene* se aplică la toate substanțele active care sunt prezentate în aceasta.

Constituenții care îndeplinesc condițiile din *Farmacopeea europeană* sau din farmacopeea unuia dintre statele membre pot fi considerați conformi cu articolul 12 alineatul (3) litera (i). În acest caz, descrierea metodelor de analiză și a procedurilor este înlocuită în fiecare secțiune corespunzătoare cu o trimitere adecvată la farmacopeea în cauză.

În cazurile în care o specificație dintr-o monografie din *Farmacopeea europeană* sau din farmacopeea națională a unui stat membru este insuficientă pentru asigurarea calității substanței, autoritățile competente pot solicita mai multe specificații corespunzătoare solicitantului, inclusiv limitele, stabilite cu ajutorul procedurilor de analiză validate, care se aplică impurităților specifice.

Autoritățile competente informează autoritățile care răspund de farmacopeea în cauză. Titularul autorizației de introducere pe piață prezintă autorităților care răspund de farmacopeea în cauză detalii privind presupusa insuficiență și specificațiile suplimentare aplicate.

În cazul în care nu există o monografie în *Farmacopeea europeană* pentru o substanță activă, dar această substanță este descrisă în farmacopeea unui stat membru, această monografie poate fi utilizată.

În cazurile în care o substanță activă nu este descrisă nici în *Farmacopeea europeană*, nici în farmacopeea unui stat membru, se poate accepta și conformitatea cu o monografie din farmacopeea unei țări terțe, dacă conformitatea acesteia este demonstrată; în astfel de cazuri, solicitantul prezintă o copie a monografiei însoțită de o traducere, după caz. Trebuie prezentate date care să demonstreze capacitatea monografiei de a controla în mod adecvat calitatea unei substanțe active.

## 1.1.2. Substanțe active care nu figurează într-o farmacopee

Constituenții care nu sunt prezentați în nicio farmacopee se descriu sub forma unei monografii care trebuie să conțină următoarele rubrici:

- (a) denumirea constituentului, care îndeplinește condițiile din secțiunea A punctul 2, la care se adaugă orice sinonime comerciale sau științifice;
- (b) definiția substanței, stabilită conform *Farmacopeii europene*, însoțită de orice documente explicative necesare, în special de cele referitoare la structura moleculară. Dacă descrierea substanțelor este posibilă numai prin metoda de fabricație, descrierea trebuie să fie suficient de detaliată pentru a caracteriza o substanță cu compoziție și efecte constante;
- (c) metodele de identificare se pot descrie sub forma procedurilor tehnice complete utilizate pentru producerea substanței și sub forma metodelor de testare care trebuie să se aplice în mod obișnuit;
- (d) testele pentru determinarea purității se descriu cu referire la impuritatea previzibilă a fiecărui individ, în special cele care pot avea un efect dăunător și, dacă este necesar, cele care, având în vedere combinația de substanțe la care se referă cererea, ar putea să influențeze negativ stabilitatea medicamentului sau să denatureze rezultatele analitice;
- (e) testele și limitele utilizate pentru a controla parametrii relevanți pentru produsul finit, cum ar fi dimensiunea particulelor și sterilitatea, sunt descrise și metodele sunt validate, după caz;
- (f) în ceea ce privește substanțele complexe de origine vegetală sau animală, trebuie să se facă o distincție între situația în care efectele farmacologice multiple necesită controlul chimic, fizic sau biologic al componentelor principale și situația în care substanțele conțin una sau mai multe grupe de principii cu activitate similară, caz în care poate fi acceptată o metodă generală de analiză.

▼ **M2**

Aceste date demonstrează că setul de metode de testare propus este suficient pentru a controla calitatea substanței active pornind de la sursa definită.

### 1.1.3. Caracteristicile fizico-chimice care pot afecta biodisponibilitatea

În cazul în care biodisponibilitatea medicamentului de uz veterinar depinde de acestea, se furnizează următoarele informații referitoare la substanțele active, fie că sunt sau nu cuprinse în farmacopei, ca parte a descrierii generale a substanțelor active:

- forma cristalină și coeficienții de solubilitate;
- dimensiunea particulelor, după caz, după pulverizare;
- starea de hidratare;
- coeficientul de repartiție ulei/apă;
- valorile pK/pH.

Primele trei linii nu se aplică substanțelor utilizate numai în soluție.

### 1.2. Excipienți

Monografiile generale și specifice ale *Farmacopeii europene* se aplică la toate substanțele care sunt prezentate în aceasta.

Excipienții respectă cerințele monografiei adecvate din *Farmacopeea europeană*. În cazul în care nu există o astfel de monografie, se poate face trimitere la farmacopeea unui stat membru. În lipsa unei astfel de monografii, se poate face trimitere la farmacopeea unei țări terțe. În acest caz, conformitatea acestei monografii trebuie demonstrată. Dacă este cazul, teste suplimentare pentru controlul parametrilor, cum ar fi dimensiunea particulelor, sterilitatea și solvenții reziduali, completează cerințele monografiei. În lipsa unei monografii care figurează într-o farmacopee, o specificație este propusă și justificată. Trebuie îndeplinite cerințele privind specificațiile, astfel cum sunt stabilite în secțiunea 1.1.2 literele (a)-(e) privind substanța activă. Metodele propuse și datele de validare care le susțin sunt prezentate.

Coloranții care vor fi incluși în medicamentele de uz veterinar satisfac cerințele Directivei 78/25/CEE, cu excepția anumitor medicamente de uz veterinar pentru uz topic, cum ar fi zgărzile insecticide și crotalii, în cazul în care utilizarea coloranților este justificată.

Coloranții îndeplinesc criteriile de puritate stabilite în Directiva 95/45/CE a Comisiei (1).

Pentru excipienții noi, adică excipientul (excipienții) utilizat (utilizați) pentru prima dată într-un medicament de uz veterinar sau pe o cale de administrare nouă, se furnizează detalii complete cu privire la fabricație, caracterizare și controale, cu trimiteri la datele de siguranță susținătoare, atât clinice, cât și nonclinice.

### 1.3. Sistemul de închidere a recipientului

#### 1.3.1. Substanța activă

Sunt furnizate informații privind sistemul de închidere a recipientului substanței active. Nivelul de informații solicitat este determinat de starea fizică (lichidă, solidă) a substanței active.

#### 1.3.2. Produsul finit

Sunt furnizate informații privind sistemul de închidere a recipientului produsului finit. Nivelul de informații solicitat este determinat de calea de administrare a medicamentului de uz veterinar și starea fizică (lichidă, solidă) a formei de dozare.

Ambalajele respectă cerințele monografiei adecvate din *Farmacopeea europeană*. În cazul în care nu există o astfel de monografie, se poate face trimitere la farmacopeea unui stat membru. În lipsa unei astfel de monografii, se poate face trimitere la farmacopeea unei țări terțe. În acest caz, conformitatea acestei monografii trebuie demonstrată.

În lipsa unei monografii care figurează într-o farmacopee, o specificație este propusă și justificată pentru ambalaj.

(1) JO L 226, 22.9.1995, p. 1.

▼ **M2**

Sunt prezentate date științifice privind alegerea și conformitatea ambalajului.

Pentru ambalajele noi care intră în contact cu medicamentul, sunt prezentate informații privind compoziția, fabricarea și siguranța acestora.

Specificații și, după caz, date privind performanța sunt prezentate pentru orice dispozitiv de dozare sau administrare furnizat împreună cu medicamentul de uz veterinar.

#### 1.4. *Substanțe de origine biologică*

Dacă în procesul de fabricație a medicamentelor de uz veterinar sunt folosite materiale sursă, cum ar fi microorganismele, țesuturile de origine vegetală sau animală, celulele sau fluidele (inclusiv sângele) de origine umană sau animală sau construcțiile celulare biotehnologice, se furnizează o descriere și o documentație privind originea și istoria acestor materiale de bază.

Descrierea materialelor de bază include strategia de fabricație, procedurile de purificare/inactivare cu validarea acestora și procedurile de control interfazăic prevăzute pentru asigurarea calității, a siguranței și a conformității constante a loturilor de produse finite.

Când se utilizează bănci de celule, se atestă menținerea caracteristicilor celulare neschimbate la nivelul de reinsămânțare utilizat pentru fabricație și dincolo de acesta.

Materialele de sămânță, băncile de celule și fondurile de ser și, ori de câte ori este posibil, materialele sursă din care sunt derivate se analizează pentru determinarea agenților externi.

În cazul în care se utilizează materiale de bază de origine animală sau umană, se descriu măsurile necesare pentru a asigura necontaminarea acestora cu agenți patogeni potențiali.

Dacă prezența unor agenți externi, posibil patogeni, este inevitabilă, materialul se utilizează numai dacă prelucrarea ulterioară asigură eliminarea și/sau inactivarea acestora și acesta este validat.

Se furnizează documentație în vederea demonstrării faptului că materialele de sămânță, celulele, loturile de ser și alte materiale provenite de la speciile de animale relevante pentru transmiterea encefalopatiei spongiforme transmisibile (EST) se conformează cerințelor prevăzute în Nota explicativă privind minimizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme la animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și veterinar <sup>(1)</sup>, precum și cerințelor prevăzute în monografia corespunzătoare din *Farmacopeea europeană*. Certificatele de conformitate emise de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale (EDQM), împreună cu trimiterile la monografia corespunzătoare din *Farmacopeea europeană*, pot fi utilizate pentru a demonstra conformitatea.

#### D. TESTELE DE CONTROL REALIZATE ÎN ETAPE INTERMEDIARE ALE PROCESULUI DE FABRICAȚIE

Dosarul include date privind testele de control al medicamentului care ar putea fi realizate în etapele intermediare ale procesului de fabricație în vederea asigurării consecvenței caracteristicilor tehnice și a procesului de producție.

Aceste teste sunt esențiale pentru verificarea conformității medicamentului de uz veterinar cu formula când, în mod excepțional, un solicitant propune o metodă analitică pentru testarea produsului finit care nu include determinarea tuturor substanțelor active (sau a tuturor componentelor excipienților care îndeplinesc aceleași condiții ca substanțele active).

Același lucru este valabil în situația în care controlul calității produsului finit depinde de testele de control intermediar, în special dacă substanța este definită în principal prin metoda de fabricație a sa.

În cazul în care un produs intermediar poate fi păstrat înainte de prelucrarea ulterioară sau asamblarea primară, este definit un termen de valabilitate al acestuia pe baza datelor care reies din studiile de stabilitate.

#### E. TESTELE DE CONTROL PENTRU PRODUSUL FINIT

Pentru controlul produsului finit, un lot de produse finite conține toate unitățile unei forme farmaceutice care s-au obținut din aceeași cantitate inițială de material și au suferit aceeași serie de operații în procesul de fabricație și/sau sterilizare

<sup>(1)</sup> JO C 24, 28.1.2004, p. 6.

▼ **M2**

sau, pentru un proces de producție continuu, toate unitățile obținute într-un termen dat.

În cererea pentru autorizația de introducere pe piață se enumeră testele care se efectuează, în mod obișnuit, pe fiecare lot de medicamente finite. Se precizează frecvența testelor care nu se efectuează în mod obișnuit. Trebuie să se indice valorile-limită pentru livrare.

La momentul livrării, dosarul include date privind testele de control asupra produsului finit. Acestea se prezintă în conformitate cu următoarele cerințe.

Se aplică dispozițiile cuprinse în monografiile relevante și capitolele generale din *Farmacopeea europeană* sau, dacă nu, din farmacopeea unui stat membru, pentru toate medicamentele definite în acestea.

Dacă se utilizează alte proceduri de testare și alte valori-limită decât cele menționate în monografiile relevante și capitolele generale din *Farmacopeea europeană* sau, dacă nu din aceasta, din farmacopeea unui stat membru, acest lucru trebuie justificat prin prezentarea de dovezi care să ateste că medicamentul finit ar putea, dacă este testat conform acestor monografii, să îndeplinească condițiile de calitate din acea farmacopee, pentru forma farmaceutică în cauză.

### 1. Caracteristicile generale ale produsului finit

Printre testările produsului finit se includ obligatoriu câteva teste pentru controlul caracteristicilor generale ale unui medicament. Aceste teste se referă, după caz, la verificarea maselor medii și a abaterilor maxime, la teste mecanice, fizice sau microbiologice, la determinarea caracteristicilor organoleptice, a caracteristicilor fizice, cum ar fi densitatea, pH, indicele de refracție. Pentru fiecare dintre aceste caracteristici și pentru fiecare caz special, solicitantul trebuie să specifice standardele și limitele de toleranță.

În cazul în care nu sunt prezentate în *Farmacopeea europeană* sau în farmacopeea unui stat membru, se descriu în detaliu condițiile de testare, după caz, precum și echipamentele/aparatura utilizate și standardele; același lucru este valabil pentru cazul în care nu este posibilă aplicarea metodelor prevăzute de aceste farmacopei.

În plus, formele farmaceutice solide ce trebuie să fie administrate oral fac obiectul unor studii *in vitro* pentru determinarea vitezei de eliberare și de dizolvare a substanței sau a substanțelor active, exceptând cazurile în care se justifică contrariul. Aceste studii se efectuează, de asemenea, în situațiile în care administrarea se realizează pe altă cale, dacă autoritățile competente ale statului membru în cauză consideră necesar acest lucru.

### 2. Identificarea și analiza cantitativă a substanței (substanțelor) active

Identificarea și analiza cantitativă a substanței (substanțelor) active se realizează fie pe un eșantion reprezentativ din lotul din producție, fie pe câteva doze standard analizate individual.

Cu excepția cazului în care există o justificare corespunzătoare, abaterea maximă admisibilă pentru conținutul de substanță activă din produsul finit nu poate depăși  $\pm 5\%$  la momentul fabricației.

Pe baza testelor de stabilitate, producătorul propune și justifică valorile-limită ale deviației maxime admisibile pentru conținutul de substanță activă din produsul finit până la expirarea termenului de valabilitate propus.

În anumite cazuri de amestecuri deosebit de complexe, în care analiza cantitativă a substanțelor active care sunt foarte numeroase sau prezente în cantități foarte mici ar necesita o cercetare complicată, dificil de realizat pe fiecare lot de producție, se poate omite analiza cantitativă a uneia sau mai multor substanțe active din produsul finit, cu condiția ca aceste analize cantitative să se realizeze în etape intermediare ale procesului de producție. Acest procedeu simplificat nu se poate extinde la caracterizarea substanțelor în cauză. Procedeu simplificat i se adaugă o metodă de determinare cantitativă, care să permită autorității competente să verifice, după introducerea pe piață a medicamentului, dacă acesta este conform cu specificația sa.

O determinare cantitativă a activității biologice *in vivo* sau *in vitro* este obligatorie atunci când metodele fizico-chimice nu pot furniza informații suficiente privind calitatea medicamentului. Această determinare include, pe cât posibil, materiale de referință și analize statistice care să permită calcularea limitelor de siguranță. În cazul în care aceste teste nu se pot efectua pe medicamentul finit, ele pot fi efectuate într-o etapă intermediară, cât mai spre sfârșitul procesului de fabricație.

## ▼M2

În cazul în care are loc o degradare în timpul fabricației produsului finit, se indică nivelurile totale și individuale maxime acceptate ale produselor de degradare, imediat după fabricare.

În cazul în care datele prezentate în secțiunea B indică faptul că se practică o supradozare semnificativă a unei substanțe active la fabricarea medicamentului sau în cazul în care datele privind stabilitatea arată că analiza cantitativă a substanței active scade dacă este depozitată, descrierea testelor de control pentru produsul finit include, unde este cazul, analiza chimică și, dacă este necesar, studiul toxicofarmacologic pentru determinarea modificărilor suferite de substanță și, eventual, caracterizarea și/sau analiza cantitativă a produselor de degradare.

### 3. Identificarea și analiza constituenților excipienților

Vor fi supuse unui test de identificare și unui test de limită superioară și inferioară fiecare conservant antimicrobian și fiecare excipient care poate afecta biodisponibilitatea substanței active, cu excepția cazului în care biodisponibilitatea este garantată de alte teste adecvate. Un test de identificare și un test de limită superioară sunt obligatorii pentru orice antioxidant și pentru orice excipient care ar putea avea efecte adverse asupra funcțiilor fiziologice, antioxidanții fiind, de asemenea, supuși unui test de limită inferioară la momentul livrării.

### 4. Teste de siguranță

În afară de testele toxicofarmacologice prezentate împreună cu cererea pentru autorizația de introducere pe piață, se includ, ca date analitice, date cu privire la testele de siguranță, precum cele de sterilitate și endotoxină bacteriană, oriunde aceste teste trebuie să se realizeze în mod normal pentru verificarea calității medicamentului.

## F. TEST DE STABILITATE

### 1. Substanța (substanțele) activă (active)

Se specifică o perioadă de retestare și condițiile de depozitare pentru substanța activă, cu excepția cazului în care substanța activă face obiectul unei monografii din *Farmacopeea europeană* și fabricantul produsului finit retestează în întregime substanța activă imediat înainte de utilizarea acesteia pentru fabricarea produsului finit.

Date privind stabilitatea trebuie prezentate pentru a justifica perioada de retestare și condițiile de depozitare definite. Sunt prezentate tipul de studii efectuate privind stabilitatea, protocoalele utilizate, procedurile analitice folosite și validarea acestora împreună cu rezultatele detaliate. Trebuie prezentat un angajament privind stabilitatea și un rezumat al protocolului.

Cu toate acestea, în cazul în care este disponibil un certificat de conformitate pentru substanța activă care provine de la sursa propusă și acesta prevede o perioadă de retestare și condițiile de depozitare, datele privind stabilitatea pentru substanța activă provenită de la acea sursă nu sunt necesare.

### 2. Produsul finit

Se prezintă o descriere a cercetărilor prin care s-au determinat termenul de valabilitate, condițiile de depozitare recomandate și specificațiile la expirarea termenului de valabilitate, propuse de către solicitant.

Este prezentat tipul de studii efectuate privind stabilitatea, protocoalele utilizate, procedurile analitice folosite și validarea acestora împreună cu rezultatele detaliate.

Dacă un produs finit trebuie reconstituit sau diluat înaintea administrării, sunt necesare detalii cu privire la termenul de valabilitate și specificațiile medicamentului reconstituit/diluat, coroborate cu informațiile relevante cu privire la stabilitate.

În cazul recipientelor cu doze multiple, dacă este cazul, sunt prezentate datele privind stabilitatea pentru a justifica termenul de valabilitate al medicamentului după prima deschidere și o specificație a utilizării trebuie definită.

Dacă un produs finit poate genera medicamente de degradare, solicitantul declară care sunt acestea și indică metodele de identificare și procedurile de testare.

Concluziile conțin rezultatele analizelor, care trebuie să justifice termenul de valabilitate propus și, după caz, durata de utilizare în condițiile de depozitare recomandate și specificațiile pentru medicamentul finit la expirarea termenului de valabilitate și a duratei de utilizare, dacă este cazul, în condițiile de depozitare recomandate respective.

▼ **M2**

Se precizează nivelurile individuale și totale maxime acceptate ale produselor de degradare la expirarea termenului de valabilitate.

Se prezintă un studiu cu privire la interacțiunea între medicament și recipient, oriunde se consideră că există riscul acestei interacțiuni, în special dacă sunt în cauză preparate injectabile.

Trebuie prezentat un angajament privind stabilitatea și un rezumat al protocolului.

**G. ALTE INFORMAȚII**

Pot fi incluse în dosar informații privind calitatea medicamentului de uz veterinar, care nu fac obiectul secțiunilor anterioare.

Pentru premixurile medicamentate (medicamente destinate a fi încorporate în furajele cu conținut medicamentos), se prezintă informații privind rata de includere, instrucțiunile privind încorporarea, omogenitatea, compatibilitatea sau caracterul adecvat al furajelor și stabilitatea în furaje și durata de depozitare propusă. De asemenea, trebuie furnizată o specificație pentru furajele cu conținut medicamentos, fabricate pe baza acestor preamestecuri în conformitate cu instrucțiunile de utilizare recomandate.

**PARTEA 3: TESTE PRIVIND SIGURANȚA ȘI REZIDUURILE**

Datele și documentele care se anexează la cererea de acordare a autorizației de introducere pe piață conform articolului 12 alineatul (3) litera (j) al doilea și al patrulea paragraf se prezintă în conformitate cu cerințele de mai jos.

**A. Teste de siguranță****CAPITOLUL I: EFECTUAREA TESTELOR**

În documentația referitoare la siguranță trebuie să figureze următoarele date:

- (a) posibila toxicitate a medicamentului de uz veterinar și orice efecte periculoase sau nedorite care pot apărea la animale în condițiile propuse de utilizare; se recomandă evaluarea acestora în raport cu gravitatea stării patologice în cauză;
- (b) posibilele efecte vătămătoare asupra oamenilor pe care le pot avea reziduurile medicamentelor de uz veterinar sau ale substanțelor din medicamentele alimentare obținute de la animalele tratate și dificultățile pe care ar putea să le creeze aceste reziduuri în prelucrarea industrială a medicamentelor alimentare;
- (c) posibilele riscuri care ar putea rezulta în urma expunerii ființelor umane la medicamentul de uz veterinar, de exemplu în timpul administrării acestuia la animal;
- (d) posibilele riscuri pentru mediu care ar putea rezulta din utilizarea medicamentului de uz veterinar.

Toate rezultatele trebuie să fie fiabile și general valabile. Ori de câte ori este cazul, se utilizează metode matematice și statistice pentru conceperea metodelor experimentale și pentru evaluarea rezultatelor. Pe lângă aceasta, trebuie oferite informații cu privire la potențialul terapeutic al medicamentului și la riscurile legate de utilizarea acestuia.

În unele cazuri ar putea fi necesară testarea metaboliților compusului-părinte, dacă aceștia reprezintă reziduuri ce pot ridica probleme.

Un excipient utilizat în domeniul farmaceutic pentru prima dată este considerat drept substanță activă.

**1. Identificarea precisă a medicamentului și a substanței (substanțelor) active a (ale) acestuia**

- Denumirea nebrețată internațională (DNI);
- denumirea dată de Uniunea internațională de chimie pură și aplicată (IUPAC);
- numărul CAS (Serviciul rezumatelor chimice);
- clasificarea terapeutică, farmacologică și chimică;
- sinonime și abrevieri;
- formula structurală;
- formula moleculară;



**▼M2**

- greutatea moleculară;
- gradul de impuritate;
- compoziția calitativă și cantitativă a impurităților;
- descrierea proprietăților fizice;
- punctul de topire;
- punctul de fierbere;
- presiunea vaporilor;
- solubilitatea în apă și în solvenții organici, exprimată în g/l, indicându-se temperatura;
- densitatea;
- spectrele de refracție, rotație etc.;
- formula medicamentului.

**2. Farmacologie**

Studiile farmacologice sunt de o importanță fundamentală pentru clarificarea mecanismelor prin care medicamentul de uz veterinar produce efectele sale terapeutice și, în consecință, în partea 4 vor fi incluse studiile farmacologice realizate la speciile de animale de laborator și țintă.

Cu toate acestea, studiile farmacologice pot fi de ajutor și în înțelegerea fenomenelor toxicologice. Mai mult, în cazul în care un medicament de uz veterinar are efecte farmacologice în absența unui răspuns toxic sau în doze mai mici decât cele necesare pentru a da naștere la toxicitate, aceste efecte farmacologice trebuie luate în considerare pe parcursul evaluării siguranței medicamentului de uz veterinar.

În consecință, documentația referitoare la siguranță este întotdeauna precedată de detalii privind analizele farmacologice efectuate pe animalele de laborator și de toate informațiile relevante observate pe parcursul studiilor clinice desfășurate asupra animalului țintă.

**2.1. Farmacodinamie**

Se vor furniza informații privind mecanismul de acțiune al substanței/substanțelor active, împreună cu informații privind efectele farmacodinamice primare și secundare, pentru a permite o mai bună înțelegere a oricărui efect advers în studiile realizate pe animale.

**2.2. Farmacocinetică**

Se vor furniza date privind evoluția substanței active și a metaboliților acesteia la speciile utilizate pentru studiile toxicologice, în ceea ce privește absorbția, distribuția, metabolismul și excreția (ADME). Datele vor fi corelate cu concluziile privind raportul doză/efect al studiilor farmacologice și toxicologice, în scopul de a determina nivelul adecvat de expunere. O comparație cu datele farmacocinetice care provin din studiile realizate pe speciile țintă, partea 4 capitolul I secțiunea A.2 se include în partea 4 pentru a determina relevanța rezultatelor obținute în studiile de toxicologie privind toxicitatea pentru speciile țintă.

**3. Toxicologie**

Documentația privind toxicologia respectă orientările publicate de agenție privind abordarea generală în materie de testare și orientările privind studiile specifice. Orientările conțin:

1. testele de bază solicitate pentru toate medicamentele noi de uz veterinar care trebuie utilizate la animalele din care se produc alimente pentru a evalua siguranța oricărui reziduu prezent în alimentele pentru consum uman;
2. teste suplimentare pot fi solicitate în funcție de preocupări toxicologice specifice, cum ar fi cele asociate structurii, clasei și modului de acțiune a (ale) substanței (substanțelor) active;
3. teste speciale care pot să contribuie la interpretarea datelor obținute în testele de bază sau suplimentare.

Studiile se desfășoară pe substanța sau substanțele active, și nu pe medicamentul formulat. În cazul în care sunt necesare studii ale medicamentului formulat, acest lucru este specificat în textul de mai jos.

▼ **M2**3.1. *Toxicitatea la o singură doză*

Studiile privind toxicitatea la o singură doză pot fi utilizate pentru a preconiza:

- posibilele efecte ale supradozajului acut la specia țintă;
- posibilele efecte ale administrării accidentale la oameni;
- dozele care ar putea fi folosite în mod util în studiile privind dozele repetate.

Studiile privind toxicitatea la o singură doză ar trebui să indice efectele toxice acute ale substanței și durata de timp care precedă apariția și remisia lor.

Studiile care trebuie efectuate se selectează în vederea furnizării de informații privind siguranța utilizatorului, de exemplu, dacă se anticipă o expunere substanțială a utilizatorului medicamentului de uz veterinar prin inhalare sau contact cu pielea, aceste căi de expunere ar trebui studiate.

3.2. *Toxicitatea la doze repetate*

Obiectivul testelor de toxicitate la doze repetate este evidențierea modificărilor fiziologice și/sau patologice induse de administrarea repetată a substanței active sau a unei combinații de substanțe active studiate și determinarea relației dintre modificările respective și dozele administrate.

În cazul substanțelor active din punct de vedere farmacologic sau al medicamentelor de uz veterinar destinate exclusiv utilizării la animale care nu sunt folosite ca surse de alimente, în mod normal este suficient un studiu de toxicitate la doze repetate la o singură specie de animale de laborator. Acest studiu poate fi înlocuit cu un studiu realizat pe animalul țintă. Frecvența și calea de administrare, precum și durata studiului vor fi alese luându-se în considerare condițiile propuse de utilizare clinică. Expertul prezintă motivele pentru gradul de extindere și durata studiilor și pentru dozele alese.

În cazul substanțelor sau al medicamentelor de uz veterinar destinate utilizării la animalele care sunt folosite ca surse de alimente, un studiu de toxicitate la doze repetate (90 de zile) este efectuat pe o specie de rozătoare și o specie care nu aparține ordinului rozătoarelor, pentru a identifica organele țintă și punctele de control toxicologic și pentru a identifica speciile adecvate și dozele care trebuie utilizate în testele de toxicitate cronică, dacă este cazul.

Expertul prezintă motivele pentru speciile alese, având în vedere cunoștințele disponibile cu privire la metabolismul medicamentului la animale și la om. Substanța care face obiectul testului se administrează pe cale orală. Expertul prezintă motivele pentru metoda și frecvența administrării și pentru durata studiului.

Doza maximă se alege astfel încât să permită evidențierea efectelor nocive. Doza minimă nu ar trebui să producă niciun semn de toxicitate.

Evaluarea efectelor toxice se bazează pe observarea comportamentului, dezvoltării, pe testele hematologice și fiziologice, în special cele referitoare la organele excretorie, și, de asemenea, pe analiza rapoartelor de autopsie și a datelor histologice care le însoțesc. Alegerea și limitele fiecărei grupe de teste depinde de speciile animalelor utilizate și de nivelul cunoștințelor științifice în momentul respectiv.

Pentru noile combinații de substanțe cunoscute care au fost studiate conform dispozițiilor din prezenta directivă, expertul poate modifica, după caz, testele de toxicitate la doze repetate pe termen lung, cu excepția cazului în care testele de toxicitate au demonstrat existența unor efecte toxice amplificate sau noi, și prezintă motivele acestei modificări.

3.3. *Toleranța la specia țintă*

Va fi furnizat un rezumat al tuturor semnelor de intoleranță care au fost observate în cursul studiilor efectuate, în general cu formularea finală, la specia țintă în conformitate cu cerințele enunțate în partea 4 capitolul I secțiunea B. Studiile în cauză, dozele la care s-a produs intoleranța și speciile și rasele în cauză trebuie identificate. De asemenea, vor fi furnizate detalii cu privire la toate modificările fiziologice neașteptate. Rapoartele complete ale acestor studii vor fi incluse în partea 4.

3.4. *Toxicitatea asupra reproducerii, inclusiv teratogenicitatea*3.4.1. *Studiul efectelor asupra reproducerii*

Obiectivul acestui studiu este acela de a identifica eventualele tulburări ale funcției reproductive masculine sau feminine sau eventualele efecte nocive

▼ **M2**

asupra descendenților care ar putea rezulta din administrarea medicamentelor de uz veterinar sau a substanțelor studiate.

În cazul substanțelor active din punct de vedere farmacologic sau al medicamentelor de uz veterinar destinate utilizării la animale folosite ca surse de alimente, studiul efectelor asupra reproducerii se realizează sub forma unui studiu privind reproducerea pe mai multe generații, creat pentru a detecta orice efect asupra reproducerii la mamifere. Acestea includ efecte asupra fertilității masculilor și femelelor, împerecherii, concepției, implantării, capacității de a duce o gestație la bun sfârșit, parturii, lactației, supraviețuirii, creșterii și dezvoltării descendentului de la naștere până la înțarcare, maturizării sexuale și funcției reproductive ulterioare a descendenților la vârsta adultă. Se utilizează cel puțin trei niveluri de doze. Doza maximă trebuie selectată astfel încât să evidențieze efectele nocive. Doza minimă nu ar trebui să producă niciun semn de toxicitate.

#### 3.4.2. Studiu de teratogenicitate

În cazul substanțelor active din punct de vedere farmacologic sau al medicamentelor de uz veterinar destinate utilizării la animale folosite ca surse de alimente, trebuie efectuate teste de teratogenicitate. Aceste teste sunt create pentru a depista orice efect nociv asupra femelei gestante și asupra dezvoltării embrionului și a fătului ca urmare a expunerii femelei, de la implantare până la ziua dinaintea nașterii prevăzute, trecând prin perioada de gestație. Astfel de efecte adverse includ toxicitate crescută în raport cu cea observată la femelele negestante, decesul embrionului/fătului, modificări ale creșterii fătului și modificări structurale ale fătului. Trebuie efectuat un test de teratogenicitate pe șobolani. În funcție de rezultat, poate fi necesară efectuarea unui studiu pe o altă specie, în conformitate cu orientarea stabilită.

În cazul substanțelor active din punct de vedere farmacologic sau al medicamentelor de uz veterinar care nu sunt destinate utilizării la animale care sunt folosite ca surse de alimente, este necesar să se realizeze un studiu de teratogenicitate, la cel puțin o specie, care poate fi specia țintă, dacă medicamentul este destinat femelelor care ar putea fi folosite pentru reproducere. Cu toate acestea, în cazul în care utilizarea medicamentului de uz veterinar ar conduce la o expunere semnificativă a utilizatorilor, trebuie efectuate studii standard de teratogenicitate.

#### 3.5. Genotoxicitatea

Trebuie efectuate teste ale potențialului genotoxic pentru a evidenția modificările pe care o substanță le-ar putea produce în materialul genetic al unei celule. Trebuie evaluate proprietățile genotoxice ale oricărei substanțe destinate includerii într-un medicament de uz veterinar pentru întâia dată.

Substanța (substanțele) activă (active) va (vor) fi supusă (supuse) unei serii standard de teste de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo*, în conformitate cu orientarea stabilită. În anumite cazuri, poate fi, de asemenea, necesară testarea unuia sau mai multor metaboliți care apar sub formă de reziduuri în medicamentele alimentare.

#### 3.6. Carcinogenitatea

Decizia privind necesitatea testelor de carcinogenitate trebuie să țină cont de rezultatele testelor de genotoxicitate, raportul dintre structură și activități și concluziile testelor sistemice de toxicitate care pot fi relevante pentru leziunile neoplazice în studii pe termen mai lung.

Trebuie luată în considerare orice specificitate de specie care este cunoscută a mecanismului de toxicitate, precum și orice diferență de metabolism între speciile utilizate pentru studii, speciile animale țintă și ființele umane.

În cazul în care sunt necesare studii de carcinogenitate, în general sunt solicitate un studiu de doi ani pe șobolani și un studiu de 18 luni pe șoareci. În condițiile în care sunt oferite justificări de natură științifică adecvate, studiile de carcinogenitate pot fi efectuate doar pe o specie de rozătoare, preferabil pe șobolani.

#### 3.7. Excepții

Dacă un medicament de uz veterinar este destinat utilizării topice, trebuie studiată absorbția sistemică la speciile de animale țintă. Dacă se dovedește că absorbția sistemică este nesemnificativă, se pot omite testele de toxicitate la dozele repetate, testele de toxicitate reproductivă și testele de carcinogenitate, exceptând cazurile în care:

— în condițiile de utilizare stabilite, este prevăzută administrarea pe cale orală a medicamentului de uz veterinar la animal; sau

**▼M2**

- în condițiile de utilizare stabilite, este prevăzută expunerea utilizatorului la medicamentul de uz veterinar pe alte căi decât calea dermică; sau
- substanța activă sau metaboliții pot fi introduși în medicamentele alimentare care provin de la animalul tratat.

**4. Alte cerințe****4.1. Studii speciale**

Pentru anumite grupuri de substanțe sau dacă efectele observate în timpul studiilor cu doze repetate la animale includ modificări care indică, de exemplu, o imunotoxicitate, o neurotoxicitate sau disfuncții endocrine, sunt necesare teste suplimentare, de exemplu studii de sensibilizare sau teste de neurotoxicitate întârziată. În funcție de natura medicamentului, poate fi necesară efectuarea de studii suplimentare pentru a evalua mecanismul care stă la baza efectului toxic sau a potențialului de iritare. Astfel de studii sunt efectuate în general odată cu formularea finală.

La conceperea testelor și la evaluarea rezultatelor acestora se iau în considerare stadiul cunoștințelor științifice și orientările stabilite.

**4.2. Proprietățile microbiologice ale reziduurilor****4.2.1. Posibilele efecte asupra florei intestinale umane**

Riscul microbiologic potențial prezentat de reziduurile compușilor antimicrobieni pentru flora intestinală umană se studiază în conformitate cu orientările stabilite.

**4.2.2. Posibilele efecte asupra microorganismelor utilizate pentru prelucrarea industrială a alimentelor**

În anumite cazuri, ar putea fi necesară realizarea de teste pentru a stabili dacă reziduurile active din punct de vedere microbiologic pot interfera cu procesele tehnologice de prelucrare industrială a medicamentelor alimentare.

**4.3. Observații la om**

Trebuie furnizate informații care să indice dacă substanțele active din punct de vedere farmacologic ale medicamentului de uz veterinar sunt utilizate ca medicamente în terapia umană; în caz afirmativ, ar trebui realizată o compilație cu privire la toate efectele observate la oameni (inclusiv reacțiile adverse) și la cauzele lor, în măsura în care ar putea fi importante pentru evaluarea siguranței medicamentului de uz veterinar, incluzând, după caz, rezultate ale unor studii publicate; în cazurile în care compușii medicamentelor de uz veterinar nu sunt utilizați sau nu mai sunt utilizați ca medicamente în terapia umană, trebuie specificate motivele pentru aceasta.

**4.4. Dezvoltarea rezistenței**

În cazul medicamentelor de uz veterinar, este necesară furnizarea de date privind apariția potențială a unor bacterii rezistente care pot afecta sănătatea umană. Mecanismul de dezvoltare a rezistenței este deosebit de important din acest punct de vedere. În cazul în care este necesar, se propun măsuri de limitare a dezvoltării rezistenței pentru utilizările prevăzute ale medicamentului de uz veterinar.

Rezistența în cadrul unei utilizări clinice a medicamentului se abordează în conformitate cu partea 4. În cazul în care acest lucru este relevant, se face trimitere la datele care fac obiectul părții 4.

**5. Siguranța utilizatorului**

Această secțiune cuprinde o analiză a efectelor constatate în secțiunile anterioare și asociază efectele respective la tipul și amploarea expunerii umane la medicament, în vederea formulării unor avertismente adecvate adresate utilizatorilor și a altor măsuri de gestionare a riscurilor.

**6. Evaluarea riscului de mediu****6.1. Evaluarea riscului de mediu al medicamentelor de uz veterinar care nu conțin sau nu constau în organisme modificate genetic**

Se efectuează o evaluare a riscului de mediu pentru a evalua potențialele efecte nocive pe care utilizarea medicamentului de uz veterinar le-ar putea avea asupra mediului și pentru a identifica riscul acestor efecte. De asemenea, evaluarea identifică orice măsură de precauție care poate fi necesară în vederea reducerii acestui risc.

**▼M2**

Această evaluare se desfășoară în mod normal în două etape. Prima etapă a evaluării se efectuează întotdeauna. Detaliile privind evaluarea se furnizează în conformitate cu orientările acceptate. Evaluarea indică expunerea potențială a mediului la medicament, precum și nivelul de risc asociat unei asemenea expuneri, luând în considerare, în special, următoarele elemente:

- specia (speciile) de animale țintă și utilizările propuse;
- metoda de administrare, în special măsura în care medicamentul va pătrunde probabil direct în sistemele de mediu;
- posibila excreție a medicamentului, a substanțelor active ale acestuia sau a metaboliților relevanți în mediu, de către animalele tratate; persistența acestora în excremente;
- eliminarea medicamentelor de uz veterinar neutilizate sau a altor deșeuri ale medicamentului.

Într-o a doua etapă, se desfășoară o anchetă specifică a evoluției și a efectelor medicamentului asupra ecosistemelor individuale, în conformitate cu orientările stabilite. Se va lua în considerare nivelul de expunere a mediului la medicament și informațiile disponibile privind proprietățile fizico/chimice, farmacologice și/sau toxicologice ale substanței (substanțelor) în cauză, inclusiv metaboliți, în cazul unui risc identificat, care au fost obținute în timpul desfășurării celorlalte teste și studii solicitate prin prezenta directivă.

*6.2. Evaluarea riscului de mediu al medicamentelor de uz veterinar care conțin sau constau în organisme modificate genetic*

În cazul medicamentelor de uz veterinar care conțin sau constau în organisme modificate genetic, cererea este însoțită de documentele cerute în temeiul articolului 2 și al părții C din Directiva 2001/18/CE.

## **CAPITOLUL II: PREZENTAREA DATELOR ȘI A DOCUMENTELOR**

Dosarul testelor de siguranță include următoarele:

- un index al tuturor studiilor cuprinse în dosar;
- o declarație prin care se confirmă faptul că sunt incluse toate datele cunoscute de solicitant la momentul înaintării cererii, atât cele favorabile, cât și cele nefavorabile;
- justificarea omisiunii oricărui tip de studiu;
- o explicație cu privire la includerea unui tip de studiu alternativ;
- o expunere a contribuției pe care un studiu anterior studiilor realizate în conformitate cu bunele practici de laborator (BPL) definite în Directiva 2004/10/CE o poate aduce la evaluarea generală a riscurilor.

Fiecare raport de studiu include:

- o copie a planului studiului (a protocolului);
- o declarație de conformitate cu bunele practici de laborator, după caz;
- o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate;
- o descriere și o justificare a sistemului de testare;
- o descriere a rezultatelor obținute, suficient de detaliată pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor;
- o analiză statistică a rezultatelor, dacă este cazul;
- o examinare a rezultatelor, cu comentarii privind efectele observate și cele neobservate, precum și orice rezultat neobișnuit;
- o descriere detaliată și o discuție aprofundată a rezultatelor studiului privind profilul de siguranță al substanței active și a relevanței acestuia pentru evaluarea potențialelor riscuri prezentate de reziduuri pentru oameni.

▼ **M2****B. Teste privind reziduurile****CAPITOLUL I: EFECTUAREA TESTELOR****1. Introducere**

În sensul prezentei anexe, se aplică definițiile din Regulamentul (CEE) nr. 2377/90 al Consiliului (<sup>1</sup>).

Scopul studierii reducerii reziduurilor din cadrul țesuturilor comestibile sau al ouălor, laptelui și mierii care provin de la animale tratate este de a determina în ce condiții și în ce măsură reziduurile pot să persiste în medicamentele alimentare care provin de la aceste animale. În plus, studiile vor permite determinarea perioadei de așteptare.

Pentru medicamentele de uz veterinar destinate utilizării la animale care sunt folosite ca surse de alimente, documentația referitoare la reziduuri trebuie să arate:

1. în ce măsură și pe ce durată persistă reziduurile medicamentului de uz veterinar sau metaboliții acestuia în țesuturile comestibile ale animalului tratat sau în laptele, ouăle și/sau mierea obținute de la acesta;
2. că, pentru prevenirea oricăror riscuri pentru sănătatea consumatorului, medicamentele alimentare obținute din animalele tratate sau a dificultăților pentru prelucrarea industrială a produselor alimentare, este posibil să se stabilească perioade de așteptare realiste care pot fi respectate în condițiile concrete din agricultură;
3. că metoda (metodele) analitică (analitice) utilizată (utilizate) în studiile privind reducerea reziduurilor este validată/sunt validate în mod suficient pentru a oferi siguranța necesară că datele privind reziduurile prezentate sunt adecvate pentru a stabili perioada de așteptare.

**2. Metabolism și cinetica reziduurilor****2.1. Farmacocinetica (absorbție, distribuție, metabolism, excreție)**

Se va prezenta un rezumat al datelor farmacocinetice care să facă trimitere la studiile farmacocinetice la speciile țintă prezentate în partea 4. Nu este necesară prezentarea întregului raport de studiu.

Obiectivul studiilor farmacocinetice cu privire la reziduurile medicamentelor de uz veterinar este acela de a evalua absorbția, distribuția, metabolismul și excreția medicamentului la specia țintă.

Medicamentul finit sau o formulare care are caracteristici comparabile în ceea ce privește biodisponibilitatea ca produs finit va fi administrată speciei de animale țintă în doza maximă recomandată.

Având în vedere metoda de administrare, este descrisă detaliat măsura absorbției medicamentului de uz veterinar. Dacă se demonstrează că absorbția sistemică a medicamentelor pentru aplicare topică este ne semnificativă, nu sunt necesare alte studii.

Este descrisă distribuția medicamentului de uz veterinar la animalul țintă; sunt luate în considerare posibilitatea fixării de proteinele plasmatice sau pătrunderea în lapte sau ouă și acumularea de compuși lipofili.

Sunt descrise căile de excreție a medicamentului de la animalul țintă. Se identifică și se caracterizează principalii metaboliți.

**2.2. Reducerea reziduurilor**

Obiectivul acestor studii, care măsoară viteza cu care sunt eliminate reziduurile din animalul țintă după ultima administrare a medicamentului, este acela de a permite stabilirea perioadelor de așteptare.

În diferite momente, după ce animalul utilizat pentru testare a primit ultima doză de medicament de uz veterinar, se determină cantitățile de reziduuri prezente prin metode analitice validate; se specifică procedurile tehnice și fiabilitatea și sensibilitatea metodelor utilizate.

**3. Metoda analitică de testare a reziduurilor**

Metoda (metodele) analitică (analitice) utilizată (utilizate) în studiul (studiile) de reducere a reziduurilor și validarea acesteia (acestora) este (sunt) descrisă (descrise) în detaliu.

(<sup>1</sup>) JO L 224, 18.8.1990, p. 1.

**▼M2**

Se descriu următoarele caracteristici:

- specificitatea;
- exactitatea;
- precizia;
- limita de detectare;
- limita de cuantificare;
- practicabilitatea și aplicabilitatea în condiții obișnuite de laborator;
- susceptibilitatea la interferență;
- stabilitatea reziduurilor găsite.

Caracterul adecvat al metodei analitice propuse se analizează prin prisma cunoștințelor științifice și tehnice disponibile la momentul depunerii cererii.

Metoda analitică se prezintă într-un format convenit la nivel internațional.

## **CAPITOLUL II: PREZENTAREA DATELOR ȘI A DOCUMENTELOR**

### **1. Identificarea medicamentului**

Se va asigura identificarea medicamentului (medicamentelor) de uz veterinar utilizat (utilizate) în cadrul testării, inclusiv:

- compoziția;
- rezultatele testelor fizico-chimice (potență și puritate) pentru lotul (loturile) relevant(e);
- identificarea lotului;
- relația cu medicamentul finit;
- activitatea specifică și puritatea radiochimică a substanțelor etichetate;
- poziția în moleculă a atomilor marcați.

Dosarul testelor privind reziduurile include:

- un index al tuturor studiilor cuprinse în dosar;
- o declarație prin care se confirmă faptul că sunt incluse toate datele cunoscute de solicitant la momentul înaintării cererii, atât cele favorabile, cât și cele nefavorabile;
- justificarea omisiunii oricărui tip de studiu;
- o explicație cu privire la includerea unui tip de studiu alternativ;
- o analiză a contribuției pe care oricare dintre testele efectuate înainte de GLP ar putea-o avea la evaluarea globală a riscurilor;
- o propunere privind perioada de așteptare.

Fiecare raport de studiu include:

- o copie a planului studiului (a protocolului);
- o declarație de conformitate cu bunele practici de laborator, după caz;
- o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate;
- o descriere a rezultatelor obținute, suficient de detaliată pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor;
- o analiză statistică a rezultatelor, dacă este cazul;
- descrierea rezultatelor;
- o analiză obiectivă a rezultatelor obținute și propuneri privind perioadele de așteptare necesare pentru a garanta că în alimentele obținute din animalele tratate nu este prezent niciun reziduu care ar putea constitui un pericol pentru consumatori.

### **PARTEA 4: TESTE PRECLINICE ȘI STUDII CLINICE**

Datele și documentele care se anexează la cererea de acordare a autorizației de introducere pe piață conform articolului 12 alineatul (3) litera (j) al treilea paragraf se prezintă în conformitate cu cerințele de mai jos.

**▼M2****CAPITOLUL I: CERINȚE PRECLINICE**

Testele preclinice sunt necesare pentru a stabili acțiunea farmacologică și toleranța medicamentului.

**A. Farmacologie***A.1. Farmacodinamie*

Sunt caracterizate efectele farmacodinamice ale substanței (substanțelor) active incluse în medicamentul de uz veterinar.

În primul rând se descriu, în mod adecvat, mecanismul de acțiune și efectele farmacologice pe care se bazează aplicarea practică recomandată. Rezultatele se exprimă sub formă cantitativă (utilizând, de exemplu, curbele doză-efect, curbele timp-efect etc.) și, oriunde este posibil, în comparație cu o substanță a cărei acțiune terapeutică este bine cunoscută. În cazul în care se revendică o eficacitate superioară pentru o substanță activă, se demonstrează diferența și se arată că aceasta este semnificativă din punct de vedere statistic.

În al doilea rând, se furnizează o evaluare farmacologică globală a substanței active, care să se refere, în mod special, la posibilitatea manifestării unor efecte farmacologice secundare. În general, se studiază potențialele efecte avute asupra principalelor funcții fiziologice.

Se identifică orice efect potențial al altor caracteristici ale medicamentului (cum ar fi calea de administrare sau formula) asupra acțiunii farmacologice a substanței active.

În cazul în care doza recomandată se apropie de o valoare susceptibilă de a provoca reacții adverse, studiile se intensifică.

Se efectuează o descriere amănunțită a metodelor experimentale, cu excepția cazului în care acestea sunt metode standard, astfel încât să fie posibilă reproducerea acestora, iar expertul stabilește validitatea acestora. Rezultatele experimentale se prezintă în mod clar, iar pentru anumite tipuri de teste se apreciază importanța statistică a acestora.

De asemenea, se studiază orice modificare cantitativă a răspunsurilor obținute în urma administrării repetate a substanței, cu excepția cazului în care există motive întemeiate să se procedeze altfel.

Combinările fixe pot rezulta fie din premise de ordin farmacologic, fie din indicațiile clinice. În primul caz, studiul farmacodinamic și/sau farmacocinetic evidențiază acele interacțiuni care ar putea crea o combinație valoroasă în întrebuințarea clinică. În al doilea caz, dacă justificarea științifică a combinației de medicamente se obține prin experimentare clinică, studiul stabilește dacă este posibilă demonstrarea efectelor anticipate ale combinației asupra animalelor și se cercetează, cel puțin, importanța oricăror reacții adverse potențiale. În cazul în care o combinație include o substanță activă nouă, aceasta din urmă trebuie să fi fost în prealabil studiată în profunzime.

*A.2. Dezvoltarea rezistenței*

În cazul în care acest lucru este relevant, datele privind posibilitatea apariției unor organisme rezistente relevante din punct de vedere clinic sunt necesare pentru medicamentele de uz veterinar. Mecanismele de dezvoltare a rezistenței sunt deosebit de importante din acest punct de vedere. Solicitantul propune măsuri de limitare a dezvoltării rezistenței pentru utilizările prevăzute ale medicamentului de uz veterinar.

În cazul în care acest lucru este relevant, se face trimitere la datele care fac obiectul părții 3.

*A.3. Farmacocinetică*

Datele farmacocinetice de bază referitoare la o substanță activă nouă sunt solicitate în contextul evaluării siguranței clinice și a eficacității medicamentului de uz veterinar.

Obiectivele studiilor farmacocinetice asupra speciilor țintă de animale pot fi clasificate în trei categorii principale:

- (i) farmacocinetică descriptivă care permite stabilirea parametrilor de bază;
- (ii) utilizarea acestor parametri pentru studierea relațiilor dintre regimul de administrare, concentrația în plasmă și în țesuturi de-a lungul timpului și efectele farmacologice, terapeutice sau toxice;



▼ **M2**

- (iii) după caz, compararea cineticii dintre diversele specii țintă și examinarea eventualelor diferențe dintre specii, care au un impact asupra siguranței speciei țintă de animale și asupra eficacității medicamentului de uz veterinar.

În cazul speciilor țintă de animale, sunt necesare, de regulă, studii farmacocinetice în completarea studiilor farmacodinamice pentru a sprijini stabilirea regimului de administrare eficace (calea și locul de administrare, doza, intervalul de administrare a dozelor, numărul de administrări etc). Se poate dovedi necesară efectuarea unor studii farmacocinetice suplimentare pentru a stabili regimurile de administrare, în funcție de anumite variabile ale populației.

În cazul în care au fost incluse studii farmacocinetice în partea 3, se pot face trimiteri la acestea.

Pentru noile combinații de substanțe cunoscute care au fost studiate conform dispozițiilor din prezenta directivă, studiile farmacocinetice ale combinației fixe nu sunt necesare dacă se poate demonstra că administrarea acestor substanțe active în combinație fixă nu le modifică proprietățile farmacocinetice.

Pentru a se stabili bioechivalența, se realizează studii adecvate ale biodisponibilității:

- atunci când se compară o nouă formulă a unui medicament de uz veterinar cu cea existentă;
- atunci când este necesar în vederea comparării unei noi metode sau căi de administrare cu una stabilită.

#### **B. Toleranța la specia țintă de animale**

Se examinează toleranța locală și cea sistemică a medicamentului de uz veterinar la specia (speciile) țintă de animale. Scopul acestor studii este de a caracteriza simptomele de intoleranță și de a stabili o marjă adecvată de siguranță prin utilizarea căii (căilor) de administrare recomandate. Acest scop poate fi atins prin creșterea dozei terapeutice și/sau a duratei tratamentului. Raportul privind aceste studii cuprinde cât mai multe detalii posibile referitoare la efectele farmacologice preconizate și la reacțiile adverse anticipate.

### **CAPITOLUL II: CERINȚE CLINICE**

#### **1. Principii generale**

Obiectivul studiilor clinice este acela de a demonstra sau de a confirma efectul medicamentului de uz veterinar după administrarea acestuia conform regimului de administrare recomandat și prin calea de administrare recomandată și de a specifica indicațiile și contraindicațiile acestuia în funcție de specie, vârstă, rasă și sex, instrucțiunile de utilizare, precum și eventualele reacții adverse pe care le-ar putea avea.

Datele experimentale sunt confirmate de datele obținute în condiții normale de utilizare.

În lipsa unei justificări, studiile clinice se realizează pe animale de control (studii clinice controlate). Rezultatele obținute privind eficacitatea ar trebui să fie comparate cu cele obținute la speciile țintă de animale cărora le-a fost administrat un medicament de uz veterinar autorizat în Comunitate pentru aceleași indicații de utilizare la aceleași specii țintă sau cărora li s-a administrat un tratament cu placebo sau niciun fel de tratament. Se raportează toate rezultatele obținute, indiferent dacă acestea sunt pozitive sau negative.

În afara cazului în care se furnizează o justificare a folosirii unor alte principii, la redactarea protocolului, la analiza și evaluarea studiilor clinice se utilizează principii statistice stabilite.

În cazul unui medicament de uz veterinar destinat în principal utilizării în scopul optimizării randamentului, se acordă o atenție deosebită:

1. randamentului produselor de origine animală;
2. calității produselor de origine animală (calități organoleptice, nutriționale, igienice și tehnologice);
3. eficacității nutriționale și creșterii speciei țintă de animale;
4. stării generale de sănătate a speciei țintă.

#### **2. Desfășurarea studiilor clinice**

Toate studiile clinice veterinare sunt efectuate în conformitate cu un protocol detaliat al studiului.

▼ **M2**

Studiile clinice efectuate pe teren se desfășoară în conformitate cu principiile stabilite ale bunelor practici clinice, cu excepția cazului în care sunt furnizate justificări de a proceda într-un alt mod.

Înainte de începerea oricărui studiu efectuat pe teren, trebuie obținut și documentat consimțământul în cunoștință de cauză al proprietarului animalelor care urmează să fie utilizate pentru teste. În special, proprietarul animalelor este informat în scris cu privire la consecințele participării la studiu pentru eliminarea ulterioară a animalelor tratate sau pentru obținerea de produse alimentare de la animalele tratate. O copie a acestei notificări, contrasemnată și datată de proprietarul animalelor, se include în documentația aferentă studiului.

Excepționând cazurile în care studiul efectuat pe teren se realizează după metoda oarbă, dispozițiile articolelor 55, 56 și 57 se aplică prin analogie cu etichetarea formularelor destinate utilizării în studiile veterinare efectuate pe teren. În toate cazurile, pe etichetă figurează, proeminent și indelebil, mențiunea „numai pentru uz în studii veterinare efectuate pe teren”.

### CAPITOLUL III: DATE ȘI DOCUMENTE

Dosarul privind eficacitatea include toată documentația preclinică și clinică și/sau rezultatele testelor și ale studiilor, indiferent dacă acestea sunt în favoarea sau în defavoarea medicamentului de uz veterinar, pentru a permite o evaluare globală obiectivă a raportului risc/beneficii cu privire la medicamentul în cauză.

#### 1. Rezultatele testelor preclinice

Ori de câte ori este posibil, sunt furnizate date privind rezultatele:

- (a) testelor care demonstrează acțiunile farmacologice;
- (b) testelor care demonstrează mecanismele farmacodinamice care stau la baza efectului terapeutic;
- (c) testelor care demonstrează principalul profil farmacocinetic;
- (d) testelor care demonstrează siguranța animalului țintă;
- (e) testelor de investigare a rezistenței.

Dacă pe parcursul testelor survin rezultate neașteptate, acestea trebuie prezentate pe larg.

În plus, în toate testele preclinice trebuie furnizate următoarele informații:

- (a) un rezumat;
- (b) un protocol experimental detaliat care cuprinde o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate, detalii cu privire la specia, vârsta, greutatea, sexul, numărul, rasa sau specia animalelor, identificarea animalelor, doza, calea și programul de administrare;
- (c) o analiză statistică a rezultatelor, dacă este relevantă;
- (d) o examinare obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea medicamentului de uz veterinar.

Omiterea totală sau parțială a oricăreia dintre aceste date trebuie justificată.

#### 2. Rezultatele studiilor clinice

Toate datele sunt prezentate de fiecare dintre experții implicați prin intermediul unor fișe de observații separate, în cazul tratamentului individual, și al unor fișe de observații colective, în cazul tratamentului colectiv.

Datele sunt prezentate sub forma următoare:

- (a) numele, adresa, funcția și calificările expertului responsabil;
- (b) locul și data tratamentului; numele și adresa proprietarului animalelor;
- (c) detalii privind protocolul de studiu clinic, care cuprinde o descriere a metodelor utilizate, inclusiv a metodelor aleatorii și a metodei oarbe, detalii privind, de exemplu, calea de administrare, programul de administrare, doza, identificarea animalelor care au făcut obiectul studiului, specia, rasa sau soiul, vârsta, greutatea, sexul, starea fiziologică;
- (d) metoda de creștere și hrănire a animalelor, precizându-se compoziția hranei acestora și natura și cantitatea tuturor aditivilor din hrana animalelor;

▼ **M2**

- (e) un studiu de caz (pe cât de complet posibil), care să includă apariția și evoluția eventualelor boli intercurrente;
- (f) diagnosticul și mijloacele utilizate pentru stabilirea acestuia;
- (g) semnele clinice, dacă este posibil, în funcție de criteriile convenționale;
- (h) identificarea precisă a formulei medicamentului de uz veterinar utilizat în cadrul studiului clinic și rezultatele testelor fizico-chimice pentru lotul (loturile) relevant(e);
- (i) dozajul medicamentului de uz veterinar, metoda, calea și frecvența de administrare și, după caz, precauțiile care trebuie urmate pe parcursul administrării (durata injecției etc.);
- (j) durata tratamentului și a perioadei de observație ulterioară;
- (k) toate detaliile privind alte medicamente de uz veterinar care au fost administrate în perioada examinării fie înainte, fie simultan cu medicamentul testat și, în acest ultim caz, detalii privind eventualele interacțiuni observate;
- (l) toate rezultatele studiilor clinice, descrise în totalitate pe baza criteriilor de eficacitate și a punctelor de control specificate în protocolul studiului clinic și incluzând rezultatele analizelor statistice, dacă acest lucru este adecvat;
- (m) toate datele legate de orice efecte neintenționate, indiferent dacă sunt vătămătoare sau nu, și de măsurile luate în consecință; dacă este posibil, se studiază legătura cauză-efect;
- (n) efectul asupra randamentului animalelor, dacă acest lucru este relevant;
- (o) efectele asupra calității alimentelor obținute de la animalele tratate, mai ales în cazul medicamentelor de uz veterinar destinate utilizării în scopul optimizării randamentului;
- (p) câte o concluzie privind siguranța și eficacitatea pentru fiecare caz în parte sau o concluzie rezumativă privind frecvența sau alte variabile adecvate, în cazul tratamentelor colective specifice.

Omiterea unuia sau mai multora dintre elementele menționate la literele (a)-(p) trebuie justificată.

Titularul autorizației de introducere pe piață ia toate măsurile necesare pentru a se asigura că documentele originale, care au stat la baza datelor furnizate, sunt păstrate timp de cel puțin cinci ani de la data la care medicamentul de uz veterinar nu mai este autorizat.

Pentru fiecare studiu clinic, observațiile clinice se rezumă într-un sinopsis al studiilor și al rezultatelor acestora, indicându-se, în special:

- (a) numărul de controale și de animale tratate în cadrul testului, fie individual, fie colectiv, cu o clasificare în funcție de specie, rasă sau soi, vârstă și sex;
- (b) numărul animalelor retrase prematur din studiu și motivele acestei retrageri;
- (c) în cazul animalelor de control, dacă acestea:
  - nu au primit niciun tratament; sau
  - le-a fost administrat placebo; sau
  - le-a fost administrat un alt medicament de uz veterinar autorizat în Comunitate cu aceleași indicații de utilizare la aceeași specie țintă de animale; sau
  - le-a fost administrată aceeași substanță activă cu cea care face obiectul studiului, sub o altă formulă sau pe o altă cale de administrare;
- (d) frecvența reacțiilor adverse observate;
- (e) observații referitoare la efectul asupra randamentului animalelor, după caz;
- (f) detalii privind animalele care au făcut obiectul testului și care pot fi supuse unui risc mai ridicat din cauza vârstei, a modului de creștere sau alimentare sau a scopului pentru care sunt crescute sau a căror stare fiziologică sau patologică necesită o atenție specială;
- (g) o evaluare statistică a rezultatelor.

În final, expertul formulează concluzii generale privind eficacitatea și siguranța medicamentului de uz veterinar în cadrul condițiilor de utilizare propuse și, în mod special, precizează orice informații referitoare la indicații și contraindicații,

▼ **M2**

dozaj și durata medie a tratamentului și, după caz, la eventualele interacțiuni observate cu alte medicamente de uz veterinar sau aditivi din hrana animalelor, precum și orice precauții speciale care trebuie luate în timpul tratamentului, precum și simptomele clinice ale supradozării, atunci când acestea sunt observate.

Pentru medicamentele în combinație fixă, expertul formulează concluzii și cu privire la siguranța și la eficacitatea medicamentului în comparație cu administrarea separată a substanțelor active implicate.

**TITLUL II****CERINȚE PRIVIND MEDICAMENTELE IMUNOLOGICE DE UZ VETERINAR**

Fără a aduce atingere cerințelor specifice prevăzute de legislația comunitară pentru combaterea și eradicarea anumitor boli infecțioase ale animalelor, următoarele cerințe se aplică medicamentelor imunologice de uz veterinar, cu excepția cazurilor în care medicamentele respective sunt destinate utilizării la anumite specii de animale sau conform anumitor indicații specifice definite la titlul III și în orientările relevante.

**PARTEA 1: REZUMATUL DOSARULUI****A. INFORMAȚII ADMINISTRATIVE**

Medicamentul imunologic de uz veterinar care constituie obiectul cererii se identifică prin denumirea acestuia și denumirea substanței (substanțelor) active, împreună cu activitatea biologică, potența sau titrul, forma farmaceutică, calea și, după caz, metoda de administrare și o descriere a prezentării comerciale finale a medicamentului, inclusiv prin ambalaj, etichetă și prospectul însoțitor. Diluanții pot fi ambalați împreună cu flacoanele de vaccin sau separat.

Informațiile referitoare la diluanții care sunt necesari pentru prepararea vaccinului final sunt incluse în dosar. Un medicament imunologic de uz veterinar este considerat drept un singur medicament chiar și în cazul în care sunt necesari mai mulți diluanți pentru obținerea unor diferite preparate pe baza produsului finit, care pot fi administrate pe căi diferite sau prin metode diferite.

Se prezintă numele și adresa solicitantului, împreună cu numele și adresele fabricantului și ale sediilor implicate în diferite etape de fabricație și control [inclusiv cele ale fabricantului produsului finit și ale fabricantului (fabricanților) substanței (substanțelor) active] și, dacă este relevant, numele și adresa importatorului.

Solicitantul specifică numărul și titlurile volumelor documentației prezentate în sprijinul cererii și indică mostrele prezentate, dacă acestea există.

La informațiile administrative se anexează copii ale documentelor care atestă că fabricantul este autorizat să producă medicamente imunologice de uz veterinar, conform definiției prevăzute la articolul 44. În plus, se furnizează o listă a organismelor implicate la sediul de producție.

Solicitantul furnizează o listă a țărilor în care a fost obținută o autorizație și o listă a țărilor în care a fost transmisă o cerere sau în care a fost refuzată cererea.

**B. REZUMATUL CARACTERISTICILOR MEDICAMENTULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL ÎNSOȚITOR**

Solicitantul propune un rezumat al caracteristicilor medicamentului, în conformitate cu articolul 14.

Se prezintă o propunere de text pentru eticheta de pe recipientul medicamentului și cea de pe ambalajul acestuia, în conformitate cu titlul V din prezenta directivă, împreună cu un prospect însoțitor, în cazul în care acesta este cerut în temeiul articolului 61. În plus, solicitantul furnizează una sau mai multe mostre sau machete ale prezentării (prezentărilor) finale a(le) medicamentului de uz veterinar, în cel puțin una dintre limbile oficiale ale Uniunii Europene; macheta poate fi furnizată în alb și negru și pe suport electronic, în cazul în care a fost obținut în acest sens acordul prealabil din partea autorității competente.

**C. REZUMATUL DETALIAT ȘI REZUMATUL ASPECTELOR CRITICE**

Fiecare rezumat detaliat sau rezumat al aspectelor critice menționat la articolul 12 alineatul (3) al doilea paragraf se redactează prin prisma cunoștințelor științifice disponibile la momentul depunerii cererii. Aceste rezumate conțin o evaluare a diverselor teste și studii efectuate, care constituie dosarul autorizației de introducere pe piață, și se referă la toate aspectele relevante pentru evaluarea calității,

▼ **M2**

a siguranței și a eficacității medicamentului imunologic de uz veterinar. Acestea prezintă detalii privind rezultatele testelor și ale studiilor incluse la dosar, precum și trimiteri bibliografice precise.

Toate datele importante se prezintă pe scurt într-un apendice la rezumatul detaliat și la cel al aspectelor critice, redactat, ori de câte ori este posibil, sub formă de tabele sau grafice. Rezumatul detaliat și cel al aspectelor critice fac trimiteri precise la informațiile cuprinse în documentația principală.

Rezumatul detaliat și cel al aspectelor critice sunt semnate și datate și se anexează la acestea informații privind educația, pregătirea și experiența profesională ale autorului acestora. Se declară relațiile profesionale ale autorului cu solicitantul.

**PARTEA 2: INFORMAȚII CHIMICE, FARMACEUTICE ȘI BIOLOGICE/  
MICROBIOLOGICE (CALITATE)**

Toate metodele de testare îndeplinesc criteriile necesare pentru analiza și controlul calității materialelor de bază și ale produsului finit și trebuie să fie metode validate. Se prezintă rezultatele studiilor de validare. Se descrie suficient de detaliat orice aparat sau echipament special care se poate utiliza și, dacă este posibil, se prezintă și o schemă a acestuia. Se adaugă formulele reactivilor de laborator, în cazul în care este necesar, pentru fiecare metodă de fabricație.

Pentru metodele de testare incluse în *Farmacopeea europeană* sau în farmacopeea unui stat membru, descrierea menționată se poate înlocui printr-o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.

În cazul în care sunt disponibile, se utilizează materialele de referință chimice și biologice din *Farmacopeea europeană*. În cazul în care sunt utilizate alte materiale și standarde de referință, acestea se identifică și se descriu detaliat.

**A. DATE CALITATIVE ȘI CANTITATIVE ALE CONSTITUENȚILOR**

**1. Date calitative**

„Datele calitative” ale tuturor constituenților medicamentului imunologic de uz veterinar reprezintă denumirea sau descrierea următoarelor:

- substanța (substanțele) activă (active);
- constituenții adjuvanților;
- constituentul (constituenții) excipienților, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv conservanții, stabilizatorii, emulgatorii, coloranții, substanțele aromatizante, substanțele aromatice, marcatorii etc.;
- constituenții formei farmaceutice administrate animalelor.

La aceste date se adaugă orice alte date relevante referitoare la recipient și, după caz, la modul de închidere a acestuia, împreună cu detalii privind dispozitivele cu ajutorul cărora se utilizează sau se administrează medicamentul imunologic de uz veterinar și care se livrează împreună cu medicamentul. În cazul în care dispozitivul nu se livrează împreună cu medicamentul imunologic de uz veterinar, se furnizează informații relevante privind dispozitivul, în cazul în care acestea sunt necesare în vederea evaluării medicamentului.

**2. „Terminologie uzuală”**

„Terminologia uzuală” care trebuie folosită la descrierea constituenților medicamentelor imunologice de uz veterinar reprezintă, fără a aduce atingere aplicării celorlalte dispoziții din articolul 12 alineatul (3) litera (c):

- pentru substanțele care apar în *Farmacopeea europeană* sau, dacă nu, care apar în farmacopeea unuia dintre statele membre, titlul principal al monografiei în cauză, care va fi obligatoriu pentru toate substanțele respective, cu trimitere la farmacopeea în cauză;
- pentru alte substanțe, denumirea internațională brevetată recomandată de Organizația Mondială a Sănătății, la care se poate adăuga altă denumire brevetată sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă; substanțele care nu au o denumire internațională brevetată sau o denumire științifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare a acestora și a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, orice alte detalii relevante;
- pentru coloranți, desemnarea prin codul „E”, care le este atribuit în Directiva 78/25/CEE.

▼ **M2****3. Date cantitative**

Pentru a furniza „datele cantitative” privind substanțele active ale unui medicament imunologic de uz veterinar, este necesar să se specifice, ori de câte ori este posibil, numărul organismelor, conținutul specific de proteine, masa, numărul de unități internaționale (UI) sau de unități de activitate biologică, fie pe unitate de doză, fie pe volum, și luându-se în considerare adjuvantul și constituenții excipienților, masa sau volumul fiecăruia dintre aceștia, avându-se în vedere detaliile prevăzute la secțiunea B.

Dacă a fost definită o unitate internațională de activitate biologică, aceasta va fi utilizată.

Unitățile de activitate biologică pentru care nu există date publicate se exprimă astfel încât să ofere informații clare cu privire la activitatea ingredientelor, de exemplu, precizându-se efectul imunologic pe care se bazează metoda de stabilire a dozei.

**4. Prepararea medicamentului**

Se oferă o explicație cu privire la compoziție, componente și recipiente, explicație susținută cu date științifice referitoare la prepararea medicamentului. Trebuie să se declare supradozarea la fabricație și să se prezinte justificarea acesteia.

**B. DESCRIEREA METODEI DE FABRICAȚIE**

Descrierea metodei de fabricație anexată la cererea de acordare a autorizației de introducere pe piață în temeiul articolului 12 alineatul (3) litera (d) se redactează astfel încât să ofere o descriere corespunzătoare a naturii operațiilor utilizate.

În acest sens, descrierea include cel puțin următoarele:

- diferitele etape de fabricație (inclusiv procedurile de producere a antigenului și de purificare), astfel încât să se poată aprecia reproductibilitatea procedurii de fabricație și riscurile efectelor adverse ale produsului finit, cum ar fi contaminarea microbiologică; se demonstrează validarea etapelor-cheie ale procesului de fabricație, precum și validarea procesului de fabricație în ansamblu, prin furnizarea rezultatelor obținute pentru 3 loturi succesive prin utilizarea metodei descrise;
- pentru fabricația continuă, toate detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității și constanței fiecărui lot de produs finit;
- o listă a substanțelor și a etapelor adecvate în care acestea au fost utilizate, inclusiv pentru substanțele care nu se pot recupera în cursul fabricației;
- detalii privind amestecul, cu date cantitative referitoare la toate substanțele utilizate;
- definirea etapelor din procesul de fabricație în care sunt prelevate probe pentru controalele de pe parcursul fabricației.

**C. PRODUCȚIA ȘI CONTROLUL MATERIALELOR DE BAZĂ**

În sensul prezentului alineat, prin „materiale de bază” se înțelege toate componentele utilizate la producerea medicamentului imunologic de uz veterinar. Mediile de cultură care sunt formate din mai multe componente utilizate pentru producția substanței active se consideră a fi un singur material de bază. Cu toate acestea, se prezintă compoziția calitativă și cantitativă a oricărui mediu de cultură în măsura în care autoritățile consideră că aceste informații sunt relevante pentru calitatea produsului finit, precum și eventualele riscuri asociate. În cazul în care sunt utilizate la prepararea acestor medii de cultură materii de origine animală, trebuie specificate specia animalelor respective și țesutul utilizat.

Dosarul include specificațiile, informațiile privind testele care trebuie efectuate pentru controlul calității tuturor loturilor de materiale de bază și rezultatele pentru un lot din toate componentele utilizate și se transmite în conformitate cu dispozițiile următoare.

**1. Materialele de bază prezentate în farmacopei**

Monografiile *Farmacopeii europene* se aplică tuturor materialelor de bază care sunt prezentate în aceasta.

În privința altor substanțe, fiecare stat membru poate solicita consultarea propriei farmacopei naționale pentru medicamentele fabricate pe teritoriul său.

## ▼M2

Constituenții care îndeplinesc condițiile din *Farmacopeea europeană* sau din farmacopeea unuia dintre statele membre pot fi considerați conformi cu articolul 12 alineatul (3) litera (i). În acest caz, descrierea metodelor de analiză se poate înlocui cu o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.

Coloranții îndeplinesc, în toate cazurile, cerințele prevăzute în Directiva 78/25/CEE.

Controalele de rutină efectuate pentru fiecare lot de materiale de bază trebuie să fie conforme cu declarațiile din cererea de acordare a autorizației de introducere pe piață. În cazul în care se utilizează alte controale decât cele menționate în farmacopee, trebuie furnizate dovezile îndeplinirii de către materialele de bază respective a condițiilor de calitate prevăzute în farmacopee.

În cazurile în care o specificație sau alte dispoziții dintr-o monografie a *Farmacopeii europene* sau din farmacopeea națională a unui stat membru ar putea să fie insuficiente pentru asigurarea calității substanței, autoritățile competente pot cere solicitantului autorizației de introducere pe piață specificații mai adecvate. Presupusa insuficiență este raportată autorităților care răspund de farmacopeea în cauză.

În cazurile în care o materie primă nu este descrisă nici în *Farmacopeea europeană*, nici în farmacopeea unui stat membru, se poate accepta și conformitatea cu o monografie din farmacopeea unei țări terțe; în aceste cazuri, solicitantul prezintă o copie a monografiei, la care adaugă, în cazul în care este necesar, validarea metodelor de testare conținute în monografie și, după caz, o traducere a acestora.

În cazul în care sunt utilizate materiale de bază de origine animală, acestea sunt conforme cu monografiile relevante, inclusiv cu monografiile generale și cu capitolele generale din *Farmacopeea europeană*. Testele și controalele efectuate trebuie să corespundă materialelor de bază.

Solicitantul furnizează documentație în vederea demonstrării faptului că materialele de bază și procesul de fabricație a medicamentului de uz veterinar se conformează cerințelor prevăzute în Nota explicativă privind reducerea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme la animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și veterinar, precum și cerințelor prevăzute în monografia corespunzătoare din *Farmacopeea europeană*. Certificatele de conformitate emise de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale, împreună cu trimerile la monografia corespunzătoare din *Farmacopeea europeană*, pot fi utilizate pentru a demonstra conformitatea.

## 2. Materialele de bază care nu figurează într-o farmacopee

### 2.1. Materialele de bază de origine biologică

Descrierea este prezentată sub forma unei monografii.

Oricând este posibil, producția vaccinului trebuie să se bazeze pe un sistem lot de sămânță și pe bănci de celule stabilizate. Pentru producția medicamentelor imunologice de uz veterinar care constau în seruri, se indică originea, starea generală a sănătății și starea imunologică a animalelor producătoare și se utilizează amestecuri definite de materiale sursă.

Se face o descriere a originii, inclusiv a regiunii geografice, și a istoricului materialelor de bază și se documentează. Pentru materialele de bază obținute prin ingineria genetică, aceste informații includ detalii, cum ar fi descrierea celulelor sursă sau a tulpinilor, crearea vectorului de expresie (denumire, origine, funcția repliconului, agentul/agenții de reglare a promotorului și alte elemente de reglare), controlul secvenței de ADN sau ARN efectiv inserate, secvențele oligonucleotidice ale plasmidelor vector din celule, plasmida utilizată pentru cotransfecție, genele adăugate sau eliminate, proprietățile biologice ale structurii finale și ale genelor exprimate, numărul de copii și stabilitatea genetică.

Materialele de sămânță, inclusiv băncile de celule și serul brut pentru producția de antiser, sunt supuse testelor de identificare și testelor pentru agenții externi.

Sunt prezentate informații cu privire la toate substanțele de origine biologică întrebunțate în oricare dintre etapele procedurii de producție. Aceste informații includ următoarele:

- detalii cu privire la sursa materialelor;
- detalii cu privire la toate procesele de prelucrare, purificare și inactivare aplicate, cu informații privind validarea acestor procese și controalele de pe parcursul producției;

▼ **M2**

— detalii privind toate testele de contaminare efectuate pe fiecare lot de substanță.

Dacă se constată sau se presupune prezența unor agenți externi, materialul corespunzător este îndepărtat sau se utilizează, în circumstanțe excepționale, numai dacă prelucrarea ulterioară a medicamentului asigură eliminarea și/sau inactivarea acestora; eliminarea și/sau inactivarea acestor agenți externi trebuie demonstrată.

Când se utilizează bănci de celule, se atestă menținerea caracteristicilor celulare neschimbate până la nivelul cel mai înalt de reînsămânțare utilizat pentru fabricație.

Pentru vaccinurile atenuate vii, stabilitatea caracteristicilor de atenuare trebuie să fie demonstrată pe sămânță.

Se furnizează documentație în vederea demonstrării faptului că loturile de sămânță, celulele, loturile de ser și alte materiale provenite de la speciile de animale relevante pentru transmiterea encefalopatiei spongiforme transmisibile (EST) se conformează cerințelor prevăzute în Nota explicativă privind reducerea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme la animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și veterinar, precum și cerințelor prevăzute în monografia corespunzătoare din *Farmacopeea europeană*. Certificatele de conformitate emise de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale, împreună cu trimerile la monografia corespunzătoare din *Farmacopeea europeană*, pot fi utilizate pentru a demonstra conformitatea.

Dacă este necesar, sunt prezentate probe ale materialului de bază de origine biologică sau ale reactanților utilizați în procedurile de testare, pentru a permite autorității competente să ia măsurile necesare pentru realizarea de teste de control.

## 2.2. *Materialele de bază de origine nebiologică*

Descrierea este prezentată sub forma unei monografii, cu următoarele rubrici:

- denumirea materialului de bază, care îndeplinește cerințele prevăzute în secțiunea A punctul 2, la care se adaugă orice sinonime comerciale sau științifice;
- descrierea materialului de bază, într-o formă similară celei utilizate în articolele descriptive din *Farmacopeea europeană*;
- funcția materialului de bază;
- metodele de identificare;
- toate precauțiile speciale care ar putea să fie necesare în timpul depozitării materialului de bază și, dacă este necesar, se indică termenul de garanție al acestuia.

## D. TESTELE DE CONTROL PE PARCURSUL PROCESULUI DE FABRICAȚIE

1. În dosar se includ date privind controalele care sunt efectuate asupra produselor intermediare în vederea verificării constanței procesului de fabricație și a produsului finit.
2. Pentru vaccinurile inactivate sau detoxificate, inactivarea sau detoxificarea se testează în fiecare etapă a producției, cât mai rapid posibil după încheierea procesului de inactivare sau detoxificare și după neutralizare, în cazul în care aceasta are loc, dar înaintea următoarei etape de producție.

## E. TESTELE DE CONTROL AL PRODUSULUI FINIT

Pentru toate testele, descrierea tehnicilor de analiză a produsului finit cuprinde detalii suficiente de precise pentru evaluarea calității.

Dosarul include date privind testele de control asupra produsului finit. Dacă există monografia adecvată, când se utilizează alte proceduri de testare și valori-limită decât cele menționate în monografiile din *Farmacopeea europeană* sau, dacă nu din aceasta, din farmacopeea unui stat membru, trebuie prezentată dovada că medicamentul finit ar putea, dacă este testat conform acestor monografii, să îndeplinească condițiile de calitate din această farmacopee, pentru forma farmaceutică în cauză. În cererea de acordare a autorizației de introducere pe piață se prezintă testele care se realizează, în mod obișnuit, pe fiecare lot de produse finite. Se precizează frecvența testelor care nu se realizează pe fiecare lot. Trebuie să se indice valorile-limită pentru livrare.



▼ **M2**

În cazul în care sunt disponibile, se utilizează materialele de referință chimice și biologice din *Farmacopeea europeană*. În cazul în care sunt utilizate alte materiale și standarde de referință, acestea se identifică și se descriu detaliat.

### 1. Caracteristicile generale ale produsului finit

Testele privind caracteristicile generale se referă, ori de câte ori acestea sunt aplicabile, la verificarea maselor medii și a deviațiilor maxime, la teste mecanice, fizice sau chimice, la determinarea caracteristicilor fizice, cum ar fi densitatea, pH-ul, vâscozitatea etc. Pentru fiecare dintre aceste caracteristici și pentru fiecare caz special, solicitantul trebuie să stabilească specificațiile și limitele de încredere adecvate.

### 2. Identificarea substanței (substanțelor) active

Dacă este necesar, se realizează un test specific de identificare.

### 3. Titrul sau potența lotului

Se efectuează o cuantificare a substanței active pe fiecare lot pentru a demonstra că fiecare prezintă gradul adecvat de potență sau titrul adecvat pentru a asigura eficacitatea și siguranța lotului.

### 4. Identificarea și analiza cantitativă a adjuvanților

În măsura în care sunt disponibile metode de testare, cantitatea și natura adjuvantului și a componentelor acestuia se verifică pe medicamentul finit.

### 5. Identificarea și analiza componentelor excipienților

În măsura în care este necesar, excipientul (excipienții) face (fac) obiectul cel puțin al unor teste de identificare.

Pentru agenții de conservare, este obligatoriu un test al limitei superioare și al celei inferioare. Un test al limitei superioare este obligatoriu pentru orice alte componente ale excipienților susceptibile de a cauza o reacție adversă.

### 6. Teste de siguranță

Pe lângă rezultatele testelor prezentate în conformitate cu partea 3 a prezentului titlu (Teste de siguranță), trebuie prezentate informații cu privire la testele de siguranță efectuate asupra loturilor. De preferință, aceste teste sunt studii de supradozare efectuate pe cel puțin una dintre cele mai sensibile specii țintă și cel puțin pe calea recomandată de administrare care prezintă cel mai mare risc. În cazul în care s-a produs un număr suficient de loturi consecutive, acestea fiind considerate conforme în urma testului, se poate renunța la aplicarea de rutină a testului de siguranță a loturilor, în interesul bunăstării animalelor.

### 7. Testul de sterilitate și puritate

Se realizează teste adecvate pentru a demonstra absența contaminării cu agenți externi sau alte substanțe, în funcție de natura medicamentului imunologic de uz veterinar, de metoda și condițiile de fabricație. În cazul în care pentru fiecare lot se efectuează în mod obișnuit mai puține teste decât numărul prevăzut în *Farmacopeea europeană*, pentru testele efectuate conformitatea cu monografia va avea o importanță esențială. Trebuie furnizate dovezi conform cărora medicamentul imunologic de uz veterinar ar îndeplini cerințele în cazul în care ar fi testat în totalitate în conformitate cu monografia.

### 8. Umiditatea reziduală

Pentru fiecare lot de medicament liofilizat, se testează umiditatea reziduală.

### 9. Inactivarea

Pentru vaccinurile inactivate, testul pentru verificarea inactivării se efectuează pe medicament în recipientul final al acestuia, cu excepția cazului în care un astfel de test a fost efectuat într-una dintre ultimele etape de fabricație.

## F. CONSTANȚA LOTURILOR

Pentru a asigura o calitate constantă a medicamentului de la un lot la altul și pentru a demonstra conformitatea cu specificațiile, se furnizează un protocol complet pentru trei loturi consecutive, prezentând rezultatele tuturor testelor efectuate pe parcursul fabricației și asupra produsului finit.

## G. TESTE DE STABILITATE

Datele și documentele care se anexează la cererea de acordare a autorizației de introducere pe piață conform articolului 12 alineatul (3) literele (f) și (i) se prezintă în conformitate cu următoarele cerințe.

▼ **M2**

Este prezentată o descriere a testelor efectuate pentru a dovedi termenul de valabilitate propus de solicitant. Aceste teste reprezintă întotdeauna studii în timp real; ele se realizează pe un număr suficient de loturi obținute în conformitate cu procesul de producție descris și pe medicamentele păstrate în recipientul (recipientele) final(e); aceste teste includ teste de stabilitate biologică și fizico-chimică.

Concluziile conțin rezultatele analizelor, justificând termenul de valabilitate propus în toate condițiile de depozitare propuse.

Pentru medicamentele administrate în hrana animalelor, este necesară și furnizarea de informații cu privire la termenul de valabilitate a medicamentului, în diferite etape ale amestecului, când acesta este amestecat în conformitate cu instrucțiunile recomandate.

Dacă un produs finit trebuie reconstituit înaintea administrării sau dacă este administrat în apa de băut, sunt necesare detalii cu privire la termenul propus de valabilitate a medicamentului reconstituit. Sunt prezentate date în sprijinul termenului propus de valabilitate a medicamentului reconstituit.

Datele privind stabilitatea obținute în cazul medicamentelor combinate se pot utiliza drept date preliminare pentru medicamentele derivate care conțin unul sau mai multe componente identice.

Termenul de valabilitate propus se va justifica.

Se demonstrează eficacitatea oricărui sistem de conservare.

Informațiile privind eficacitatea conservanților în cazul altor medicamente imunologice de uz veterinar similare produse de același fabricant pot fi suficiente.

## H. ALTE INFORMAȚII

Pot fi incluse în dosar informații privind calitatea medicamentului imunologic de uz veterinar care nu fac obiectul secțiunilor anterioare.

### PARTEA 3: TESTE DE SIGURANȚĂ

#### A. INTRODUCERE ȘI CERINȚE GENERALE

Testele de siguranță indică potențialele riscuri prezentate de medicamentul imunologic de uz veterinar, care ar putea apărea la animale în condițiile propuse de utilizare: acestea se evaluează în raport cu beneficiile potențiale ale medicamentului.

În cazul în care medicamentele imunologice de uz veterinar constau în organisme vii, mai ales cele transmisibile prin animalele vaccinate, se evaluează riscul potențial pentru animalele nevaccinate din aceeași specie sau din oricare altă specie potențial expusă.

Studiile de siguranță se realizează pe specia țintă. Doza care trebuie utilizată reprezintă cantitatea de medicament recomandată pentru utilizare, iar lotul utilizat pentru testul de siguranță este selectat dintre loturile produse în conformitate cu procesul de fabricație descris în partea 2 a cererii.

În cazul medicamentelor imunologice de uz veterinar care conțin un organism viu, doza care trebuie utilizată în testele de laborator descrise în secțiunile B.1 și B.2 reprezintă cantitatea de medicament care conține titrul maxim. În cazul în care este necesar, concentrația necesară a antigenului poate fi ajustată pentru a obține doza cerută. Pentru vaccinurile inactivate, doza care trebuie utilizată reprezintă cantitatea recomandată pentru utilizare având un conținut maxim de antigen; orice utilizare a unei doze diferite trebuie să fie justificată.

Documentația privind siguranța se utilizează pentru evaluarea riscurilor care ar putea rezulta în urma expunerii ființelor umane la medicamentul de uz veterinar, de exemplu în timpul administrării acestuia la animale.

#### B. TESTELE DE LABORATOR

##### 1. Siguranța administrării unei singure doze

Medicamentul imunologic de uz veterinar se administrează în doza recomandată și pe fiecare cale de administrare recomandată la animalele din fiecare specie și categorie cărora le este destinat medicamentul, inclusiv la animalele cu vârsta minimă necesară pentru administrare. Animalele sunt ținute sub observație și examinate în vederea studierii semnelor de reacții sistemice și locale. După caz, aceste studii includ examinări detaliate *post mortem*, macroscopice și microscopice, ale zonei în care a fost efectuată injecția. Se înregistrează alte criterii obiective, cum ar fi temperatura rectală și măsurători privind randamentul.

▼ **M2**

Animalele sunt ținute sub observație și examinate până în momentul în care nu se mai preconizează nicio reacție, însă, în orice caz, perioada de observație și examinare este de cel puțin 14 zile după administrare.

Acest studiu poate face parte din studiul privind dozele repetate care face obiectul punctului 3 sau poate fi omis în cazul în care pe parcursul studiului privind supradozarea cerut în temeiul punctului 2 nu au fost constatate semne de reacții sistemice sau locale.

## 2. Siguranța unei singure administrări a unei supradoze

Numai medicamentele imunologice de uz veterinar vii necesită efectuarea testului privind supradozarea.

Categoriilor celor mai sensibile de animale din speciile țintă li se administrează, pe fiecare dintre căile de administrare recomandate, o supradoză din medicamentul imunologic de uz veterinar, cu excepția cazului în care se justifică selectarea celei mai sensibile dintre mai multe căi de administrare asemănătoare. În cazul medicamentelor imunologice de uz veterinar administrate prin injecție, dozele și calea (căile) de administrare se aleg avându-se în vedere volumul maxim care poate fi administrat în oricare dintre zonele de injecție. Animalele sunt ținute sub observație și examinate timp de cel puțin 14 zile după administrare, în vederea studierii semnelor de reacții sistemice și locale. Se înregistrează alte criterii, cum ar fi temperatura rectală și măsurători privind randamentul.

După caz, aceste studii includ examinări detaliate *post mortem*, macroscopice și microscopice, ale zonei unde a fost efectuată injecția, în cazul în care aceste examinări nu au fost efectuate în temeiul punctului 1.

## 3. Siguranța administrării repetate a unei doze

În cazul medicamentelor imunologice de uz veterinar care trebuie administrate de mai multe ori în cadrul unui regim de vaccinare de bază, este necesară efectuarea unui studiu privind administrarea repetată a unei singure doze pentru a detecta eventualele efecte adverse pe care aceasta le-ar putea avea. Aceste teste se efectuează pe cele mai sensibile categorii ale speciei țintă (cum ar fi anumite rase sau grupe de vârstă), pe fiecare cale recomandată de administrare.

Animalele sunt ținute sub observație și examinate cel puțin 14 zile după ultima administrare, în vederea studierii semnelor de reacții sistemice și locale. Se înregistrează alte criterii obiective, cum ar fi temperatura rectală și măsurători privind randamentul.

## 4. Studiul funcției reproductive

Un studiu al funcției reproductive este luat în considerare dacă datele sugerează că materia primă din care este produs medicamentul ar putea reprezenta un posibil factor de risc. Funcția reproductivă a masculilor și a femelelor negestante și gestante se studiază la doza recomandată și pe calea cea mai sensibilă de administrare. În plus, se studiază efectele nocive asupra descendenților, precum și efectele teratogene și avortive.

Aceste studii pot face parte din studiile privind siguranța menționate la punctele 1, 2 și 3 sau din studiile efectuate pe teren menționate în secțiunea C.

## 5. Examinarea funcțiilor imunologice

Dacă medicamentul imunologic de uz veterinar ar putea avea efecte adverse asupra răspunsului imun al animalului vaccinat sau al descendenților acestuia, se realizează teste adecvate ale funcțiilor imunologice.

## 6. Cerințe speciale pentru vaccinurile vii

### 6.1. Răspândirea tulpinii vaccinului

Se studiază răspândirea tulpinii vaccinului de la animalele țintă vaccinate la cele nevaccinate, utilizându-se calea de administrare recomandată cea mai susceptibilă să cauzeze această răspândire. În plus, ar putea fi necesară studierea răspândirii la specii de animale altele decât cele țintă care ar putea fi extrem de sensibile la tulpina unui vaccin viu.

### 6.2. Diseminarea în animalul vaccinat

Pentru detectarea prezenței organismului, se testează, după caz, fecalele, urina, laptele, ouăle, secrețiile orale, nazale și alte secreții. Pe lângă aceasta, ar putea fi necesare studii cu privire la diseminarea tulpinii vaccinului în corp, acordându-se atenție deosebită zonelor de predilecție pentru replicarea organismului. În cazul vaccinurilor vii pentru zoonoze în sensul Directivei 2003/99/CE a Parlamentului

▼ **M2**

European și a Consiliului <sup>(1)</sup> care trebuie utilizate la animalele din care se produc alimente, aceste studii trebuie să țină cont îndeosebi de persistența organismului în zona în care s-a efectuat injecția.

### 6.3. *Reversia la virulență a vaccinurilor atenuate*

Reversia la virulență se cercetează pe tulpina matcă. În cazul în care tulpina matcă nu este disponibilă într-o cantitate suficientă, se examinează tulpina de pasaj cea mai apropiată de tulpina matcă utilizată pentru producție. Utilizarea unei alte opțiuni de pasaj trebuie justificată. Vaccinarea inițială se efectuează utilizându-se calea de administrare cea mai susceptibilă de a produce reversia la virulență. Pasajele în serie se efectuează la animalele țintă prin intermediul a cinci grupuri de animale, cu excepția cazului în care se justifică efectuarea mai multor pasaje sau în care organismul dispare mai devreme de la animalele testate. În cazul în care nu este constatată o replicare adecvată a organismului, se efectuează cât de multe pasaje posibile la specia (speciile) țintă.

### 6.4. *Proprietățile biologice ale tulpinii vaccinului*

Ar putea fi necesare alte teste, pentru a determina cu cea mai mare precizie posibilă proprietățile biologice intrinsece ale tulpinii vaccinului (de exemplu, neurotropismul).

### 6.5. *Recombinarea sau rearanjarea genomică a tulpinilor*

Trebuie discutată probabilitatea recombinării sau rearanjării genomice pe teren sau cu alte tulpini.

## 7. **Siguranța utilizatorului**

Această secțiune cuprinde o analiză a efectelor constatate în secțiunile anterioare, care asociază efectele respective la tipul și amploarea expunerii umane la medicament, în vederea formulării unor avertismente adecvate adresate utilizatorilor și a altor măsuri de gestionare a riscurilor.

## 8. **Studiul reziduurilor**

Pentru medicamentele imunologice de uz veterinar, în mod normal nu este necesar să se realizeze studii ale reziduurilor. Cu toate acestea, dacă în fabricația medicamentelor imunologice de uz veterinar sunt utilizați adjuvanți și/sau conservanți, trebuie luată în considerare posibilitatea ca unele reziduuri să rămână în alimente. Dacă este necesar, se studiază efectele acestor reziduuri.

Se face o propunere pentru o perioadă de așteptare, iar caracterul adecvat al acesteia se analizează în relație cu toate studiile referitoare la reziduuri care au fost efectuate.

## 9. **Interacțiuni**

În cazul în care în rezumatul caracteristicilor medicamentului figurează o declarație de compatibilitate cu alte medicamente imunologice de uz veterinar, se examinează siguranța asocierii cu acestea. Se descriu toate interacțiunile cunoscute cu alte medicamente de uz veterinar.

## C. **STUDII EFECTUATE PE TEREN**

Cu excepția cazului în care se oferă o justificare în sens contrar, rezultatele studiilor de laborator sunt sprijinite cu date obținute în urma studiilor efectuate pe teren, fiind utilizate loturi în conformitate cu procesul de fabricație descris în cererea de acordare a autorizației de introducere pe piață. Atât siguranța, cât și eficacitatea se pot examina în cadrul aceluiași studii efectuate pe teren.

## D. **EVALUAREA RISCULUI DE MEDIU**

Obiectivul evaluării riscului de mediu îl reprezintă evaluarea potențialelor efecte vătămătoare pe care utilizarea medicamentului le-ar putea avea asupra mediului, precum și identificarea eventualelor măsuri de precauție care ar putea fi necesare pentru a reduce aceste riscuri.

Această evaluare se desfășoară în mod normal în două etape. Prima etapă a evaluării se efectuează întotdeauna. Detaliile privind evaluarea se furnizează în conformitate cu orientările stabilite. Evaluarea indică expunerea potențială a mediului la medicament, precum și nivelul de risc asociat unei asemenea expuneri, luând în considerare, în special, următoarele elemente:

— specia (speciile) de animale țintă și utilizările propuse;

<sup>(1)</sup> JO L 325, 12.12.2003, p. 31.

**▼M2**

- metoda de administrare, în special măsura în care se preconizează că medicamentul va pătrunde direct în mediul înconjurător;
- posibila excreție de către animalele tratate a medicamentului și a substanțelor active ale acestuia în mediu și persistența acestora în excremente;
- eliminarea medicamentelor neutilizate sau a deșeurilor medicamentului.

În cazul tulpinilor de vaccin viu care pot fi zoonotice, se evaluează riscul pe care îl prezintă pentru oameni.

În cazul în care concluziile primei etape indică expunerea potențială a mediului la medicament, solicitantul procedează la a doua etapă și evaluează riscul (riscurile) potențial(e) pe care medicamentul de uz veterinar le poate prezenta pentru mediul înconjurător. Dacă este necesar, se realizează studii suplimentare privind impactul medicamentului (sol, apă, aer, sisteme acvatice, organisme, altele decât cele țintă).

#### E. EVALUAREA NECESARĂ ÎN CAZUL MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR CARE CONȚIN SAU CONSTAU ÎN ORGANISME MODIFICATE GENETIC

În cazul medicamentelor de uz veterinar care conțin sau constau în organisme modificate genetic, cererea este însoțită de documentele cerute în temeiul articolului 2 și al părții C din Directiva 2001/18/CE.

### PARTEA 4: TESTE DE EFICACITATE

#### CAPITOLUL I

##### 1. Principii generale

Obiectivul studiilor descrise în această parte este acela de a demonstra sau confirma eficacitatea medicamentului imunologic de uz veterinar. Toate revendicările prezentate de solicitant cu privire la proprietățile, efectele și utilizarea medicamentului trebuie susținute pe deplin de rezultatele studiilor specifice cuprinse în cererea de acordare a autorizației de introducere pe piață.

##### 2. Realizarea studiilor

Toate studiile de eficacitate se realizează în conformitate cu un protocol de studiu detaliat, verificat în amănunțime, care se înregistrează în scris înaintea începerii studiului. Bunăstarea animalelor implicate în aceste studii face obiectul supravegherii veterinare și este luată pe deplin în considerare la elaborarea tuturor protocoalelor de studiu, pe întreg parcursul desfășurării acestora.

Sunt necesare proceduri scrise prestabilite, sistematizate pentru organizarea, efectuarea, colectarea datelor, documentarea și verificarea studiilor de eficacitate.

Studiile efectuate pe teren se desfășoară în conformitate cu principiile stabilite ale bunelor practici clinice, cu excepția cazului în care sunt furnizate justificări de a proceda într-un alt mod.

Înainte de începerea oricărui studiu efectuat pe teren, trebuie obținut și documentat consimțământul în cunoștință de cauză al proprietarului animalelor care urmează să fie utilizate pentru studii. În special, proprietarul animalelor este informat în scris cu privire la consecințele participării la studiu pentru eliminarea ulterioară a animalelor tratate sau pentru obținerea de produse alimentare de la animalele tratate. O copie a acestei notificări, contrasemnată și datată de proprietarul animalelor, se include în documentația aferentă studiului.

Excepționând cazurile în care studiul efectuat pe teren se realizează după metoda oarbă, dispozițiile din articolele 55, 56 și 57 se aplică, prin analogie, etichetării formulilor destinate utilizării în studiile veterinare efectuate pe teren. În toate cazurile, pe etichetă figurează, prominent și indelebil, mențiunea „numai pentru uz în studii veterinare efectuate pe teren”.

#### CAPITOLUL II

##### A. Cerințe generale

1. Alegerea antigenelor sau a tulpinilor de vaccin trebuie justificată pe baza datelor epizootologice.
2. Studiile de eficacitate efectuate în laborator sunt controlate, incluzând-se animale de control netratate, cu excepția cazului în care se demonstrează că acest lucru nu se justifică din motive de bunăstare a animalelor și că eficacitatea se poate dovedi prin alte metode.

▼ **M2**

În general, aceste studii de laborator sunt sprijinite cu datele obținute în condiții practice, de teren, incluzând animale de control netratate.

Toate studiile sunt descrise în detalii suficient de precise, astfel încât să poată fi reproduse în studiile controlate, realizate la cererea autorităților competente. Expertul demonstrează validitatea tuturor tehnicilor utilizate.

Se raportează toate rezultatele obținute, indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nefavorabile.

3. Eficacitatea unui medicament imunologic de uz veterinar se demonstrează pentru fiecare categorie din speciile de animale țintă cărora le este recomandat vaccinul, pe fiecare dintre căile de administrare recomandate și utilizându-se programul propus de administrare. Se evaluează în mod adecvat, dacă este necesar, influența asupra eficacității vaccinului a anticorpilor dobândiți pasiv și derivați pe linie maternă. Cu excepția cazului în care se furnizează o justificare în sens contrar, începutul și durata imunității se stabilesc și se susțin cu datele obținute în cadrul studiilor.
4. Se demonstrează eficacitatea fiecăreia dintre componentele medicamentelor imunologice de uz veterinar multivalente și combinate. În cazul în care se recomandă ca medicamentul să fie administrat în combinație cu un alt medicament de uz veterinar sau simultan cu acesta, se demonstrează că medicamentele respective sunt compatibile.
5. Ori de câte ori un medicament face parte dintr-un regim de vaccinare recomandat de solicitant, se demonstrează efectul activator sau amplificator al medicamentului imunologic de uz veterinar sau contribuția acestuia la eficacitatea regimului în ansamblul său.
6. Doza care trebuie utilizată reprezintă cantitatea de medicament recomandată pentru utilizare, iar lotul utilizat pentru testul de eficacitate este selectat dintr-un lot/din loturi produs(e) în conformitate cu procesul de fabricație descris în partea 2 a cererii.
7. În cazul în care în rezumatul caracteristicilor medicamentului figurează o declarație de compatibilitate cu alte medicamente imunologice, se examinează eficacitatea asocierii cu acestea. Se descriu toate interacțiunile cunoscute cu orice alte medicamente de uz veterinar. Utilizarea analogă sau simultană poate fi acceptată în cazul în care acest tip de utilizare este susținut de studii adecvate.
8. Pentru medicamentele imunologice de uz veterinar pentru diagnostic administrate animalelor, solicitantul indică modul în care trebuie interpretate reacțiile la medicament.
9. Pentru vaccinurile destinate diferențierii între animalele vaccinate și cele infectate (vaccinuri marker), în cazul în care afirmația de eficacitate se bazează pe teste de diagnostic *in vitro*, se furnizează suficiente date privind testele de diagnostic pentru a permite evaluarea adecvată a afirmațiilor privind proprietățile markerului.

#### B. Studiile de laborator

1. În principiu, eficacitatea se demonstrează în condiții de laborator bine controlate, efectuându-se o infecție de control după administrarea medicamentului imunologic de uz veterinar la animalul țintă, în condițiile recomandate de utilizare. În măsura posibilităților, condițiile în care este efectuată infecția de control reproduc condițiile naturale ale infectării. Se furnizează detalii privind tulpina utilizată pentru infecția de control, precum și privind relevanța acesteia.

În cazul vaccinurilor vii, se utilizează loturile care conțin titrul sau potența minimă, cu excepția cazului în care se justifică o utilizare diferită. În cazul altor medicamente, se utilizează loturile care au conținutul activ minim, cu excepția cazului în care se justifică o utilizare diferită.

2. Dacă este posibil, se specifică și se documentează mecanismul imunitar (mediat celular/umoral, clase locale/generale de imunoglobulină) declanșat după administrarea medicamentului imunologic de uz veterinar la animalele țintă, pe calea recomandată de administrare.

#### C. Studiile efectuate pe teren

1. Cu excepția cazului în care se oferă o justificare în sens contrar, rezultatele studiilor de laborator sunt sprijinite cu date obținute în urma studiilor efectuate pe teren, fiind utilizate loturi reprezentative pentru procesul de fabricație descris în cererea de acordare a autorizației de introducere pe

▼ **M2**

pieță. Atât siguranța, cât și eficacitatea se pot examina în cadrul aceluiași studiu efectuat pe teren.

2. Dacă studiile de laborator nu pot dovedi eficacitatea, poate fi acceptată realizarea exclusiv a studiilor efectuate pe teren.

**PARTEA 5: DATE ȘI DOCUMENTE****A. INTRODUCERE**

Dosarul privind studiile de siguranță și eficacitate include o introducere în care este definit subiectul și sunt indicate testele care au fost efectuate conform părților 3 și 4, precum și un rezumat, cu trimiteri detaliate la literatura de specialitate. Acest rezumat cuprinde o discuție obiectivă a tuturor rezultatelor obținute și conduc la formularea unei concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea medicamentului imunologic de uz veterinar. Omiterea oricăror dintre testele sau studiile menționate trebuie indicată și discutată.

**B. STUDII DE LABORATOR**

Pentru toate studiile se prezintă următoarele:

1. un rezumat;
2. numele organismului care a efectuat studiile;
3. un protocol experimental detaliat care cuprinde o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate, detalii privind, de exemplu, specia sau rasa animalelor, categoriile de animale, locul în care acestea au fost obținute, identificarea și numărul lor, condițiile în care au fost adăpostite și hrănite (precizându-se, printre altele, dacă nu au prezentat agenții patogeni specificați și/sau anticorpii specificați, natura și cantitatea oricăror aditivi din hrana animalelor), doza, calea, programul și datele administrării, o descriere și o justificare a metodelor statistice utilizate;
4. pentru animalele de control, dacă acestea au primit placebo sau nu au primit niciun tratament;
5. pentru animalele tratate și, în cazul în care este adecvat, dacă acestora le-a fost administrat medicamentul testat sau un alt medicament autorizat în Comunitate;
6. toate observațiile generale și individuale și rezultatele obținute (cu valori medii și abateri standard), indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nefavorabile. Datele se descriu suficient de detaliat, pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor. Datele primare sunt prezentate sub formă de tabel. Pentru explicații și ilustrare, rezultatele pot fi însoțite de reproduceri ale înregistrărilor, fotomicrografii etc.;
7. natura, frecvența și durata reacțiilor adverse observate;
8. numărul animalelor retrase prematur din studii și motivele acestei retrageri;
9. o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare, precum și varianța datelor;
10. apariția și evoluția eventualelor boli intercurrente;
11. toate detaliile privind medicamentele de uz veterinar (altele decât cele care fac obiectul studiului) a căror administrare a fost necesară pe parcursul studiului;
12. o analiză obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea medicamentului.

**C. STUDII EFECTUATE PE TEREN**

Informațiile privind studiile efectuate pe teren trebuie să fie suficient de detaliate pentru a permite o apreciere obiectivă. Acestea includ următoarele date:

1. un rezumat;
2. numele, adresa, funcția și calificările expertului responsabil;
3. locul și data administrării, codul de identificare care poate fi asociat numelui și adresei proprietarului animalului (animalelor);
4. detalii privind protocolul de studiu, care cuprinde o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate, detalii privind, de exemplu, calea de administrare, programul de administrare, doza, categoriile de animale,

▼ **M2**

- durata observării, răspunsul serologic și alte investigații efectuate pe animale după administrare;
5. pentru animalele de control, dacă acestea au primit placebo sau nu au primit niciun tratament;
  6. identificarea animalelor tratate și de control (colectivă sau individuală, după caz), cum ar fi în funcție de specie, rasă sau soi, vârstă, greutate, sex, stare fiziologică;
  7. o scurtă descriere a metodei de creștere și hrănire, precizându-se natura și cantitatea tuturor aditivilor din hrana animalelor;
  8. toate informațiile referitoare la observații, performanțe și rezultate (cu valori medii și abateri standard); când se realizează teste și măsurători pe animale separate, se indică date individuale;
  9. toate observațiile și rezultatele studiilor, indiferent dacă sunt favorabile sau nefavorabile, indicându-se integral observațiile și rezultatele testelor obiective de activitate necesare pentru evaluarea medicamentului; trebuie specificate metodele utilizate, iar semnificația eventualelor discrepanțe dintre rezultate trebuie explicată;
  10. efectul asupra randamentului animalelor;
  11. numărul animalelor retrase prematur din studii și motivele acestei retrageri;
  12. natura, frecvența și durata reacțiilor adverse observate;
  13. apariția și evoluția eventualelor boli intercurrente;
  14. toate detaliile privind medicamentele de uz veterinar (altele decât medicamentul care face obiectul studiului) care au fost administrate fie înaintea sau în cursul efectuării testului privind medicamentul, fie pe parcursul perioadei de observare; detalii privind interacțiunile observate;
  15. o analiză obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea medicamentului.

**PARTEA 6: TRIMITERI BIBLIOGRAFICE**

Trimiterile bibliografice citate în rezumatul menționat în partea 1 sunt prezentate detaliat și se furnizează copii ale acestora.

**TITLUL III****CERINȚE PRIVIND ANUMITE CERERI DE ACORDARE A AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ****1. Medicamente generice de uz veterinar**

Cererile transmise în baza articolului 13 (medicamente generice de uz veterinar) conțin datele menționate în părțile 1 și 2 ale titlului I din prezenta anexă, împreună cu o evaluare a riscului de mediu și date care să demonstreze că medicamentul are același conținut calitativ și cantitativ de substanțe active și aceeași formă farmaceutică precum medicamentul de referință, precum și date care să demonstreze bioechivalența cu medicamentul de referință. În cazul în care medicamentul de uz veterinar de referință este un medicament biologic, se îndeplinesc cerințele prevăzute în secțiunea 2 pentru medicamente biologice de uz veterinar similare.

Pentru medicamentele generice de uz veterinar, rezumatul detaliat și rezumatul aspectelor critice privind siguranța și eficacitatea se axează îndeosebi pe următoarele elemente:

- motivele pentru care se invocă similaritatea esențială;
- un sumar al impurităților prezente în loturile de substanță (substanțe) activă (active), precum și al impurităților din medicamentul finit (și, după caz, al produselor de descompunere rezultate în timpul depozitării) propus spre utilizare în medicamentul care urmează să fie introdus pe piață, alături de o evaluare a acestor impurități;
- o evaluare a studiilor de bioechivalență sau o justificare a motivului pentru care nu au fost efectuate studii, împreună cu trimiteri la orientările stabilite;
- după caz, solicitantul furnizează date suplimentare care să demonstreze echivalența proprietăților de securitate și eficacitate ale diferitelor săruri, esteri sau derivați ale/ai unei substanțe active autorizate. Datele respective includ dovezi conform cărora nu există schimbări ale proprietăților farmacocinetice sau



▼ **M2**

farmacodinamice cu aceeași fracțiune terapeutică și/sau modificări ale toxicității, care ar putea influența profilul de siguranță/eficacitate.

Fiecare afirmație din rezumatul caracteristicilor medicamentului care nu se cunoaște sau nu se poate deduce din proprietățile medicamentului și/sau ale grupului terapeutic al acestuia ar trebui să fie analizată în expunerile detaliate/rezumatele non clinice/clinice și coroborată cu literatura de specialitate publicată și/sau cu studii suplimentare.

Pentru medicamentele generice de uz veterinar destinate administrării intramusculare, subcutanate sau transdermale, se furnizează următoarele date suplimentare:

- dovezi prin care să se demonstreze o reducere echivalentă sau diferită a reziduurilor la locul de administrare, care poate fi sprijinită cu studii adecvate privind reducerea reziduurilor;
- dovezi prin care să se demonstreze toleranța animalelor țintă la locul de administrare, care poate fi sprijinită cu studii adecvate privind toleranța animalelor țintă.

## 2. Medicamente biologice de uz veterinar similare

În conformitate cu articolul 13 alineatul (4), în cazul în care un medicament biologic de uz veterinar care este similar unui medicament biologic de uz veterinar de referință nu îndeplinește condițiile prevăzute în definiția medicamentului generic, informațiile care trebuie transmise nu se limitează la părțile 1 și 2 (date farmaceutice, chimice și biologice), fiind necesară suplimentarea acestora cu date privind bioechivalența și biodisponibilitatea. În astfel de cazuri se furnizează date suplimentare, în special privind siguranța și eficacitatea medicamentului.

- Tipul și cantitatea datelor suplimentare (și anume a datelor toxicologice și a altor studii de siguranță și studii clinice corespunzătoare) se stabilesc de la caz la caz, în conformitate cu orientările științifice relevante.
- Datorită diversității medicamentelor biologice de uz veterinar, autoritatea competentă stabilește necesitatea studiilor prevăzute în părțile 3 și 4, luând în considerare caracteristicile specifice ale fiecărui medicament biologic de uz veterinar, în parte.

Principiile generale care trebuie să fie aplicate sunt stabilite în cadrul unor orientări adoptate de agenție, luând în considerare caracteristicile medicamentului biologic de uz veterinar în cauză. În cazul în care medicamentul biologic de uz veterinar de referință are mai mult de o singură indicație, eficacitatea și siguranța medicamentului biologic de uz veterinar a cărui similaritate se invocă trebuie justificată sau, în cazul în care este necesar, demonstrată separat pentru fiecare dintre indicațiile invocate.

## 3. Uz veterinar bine stabilit

Pentru medicamentele de uz veterinar a (ale) căror substanță (substanțe) activă (active) (este) sunt de „uz veterinar bine stabilit” în conformitate cu articolul 13a, cu o eficacitate cunoscută și un grad acceptabil de siguranță, se aplică normele specifice prezentate în continuare.

Solicitantul prezintă părțile 1 și 2 descrise în titlul I al prezentei anexe.

Pentru părțile 3 și 4, se abordează, printr-o bibliografie științifică detaliată, toate aspectele privind siguranța și eficacitatea.

Pentru a demonstra uzul veterinar bine stabilit, se aplică următoarele norme specifice:

3.1. Factorii care sunt luați în considerare pentru a stabili uzul veterinar bine stabilit al constituenților medicamentelor de uz veterinar sunt următorii:

- (a) perioada pe parcursul căreia s-a utilizat o substanță activă;
- (b) aspectele cantitative ale utilizării substanței active;
- (c) gradul de interes științific față de utilizarea substanței active (reflectat în literatura științifică de specialitate publicată);
- (d) coerența evaluărilor științifice.

Este posibil să fie necesare perioade diferite pentru stabilirea „uzului bine stabilit” al diferitor substanțe. Cu toate acestea, în orice caz, perioada necesară pentru stabilirea „uzului bine stabilit” al unui constituent dintr-un medicament nu trebuie să fie mai mică de zece ani începând de la data

▼ **M2**

primei utilizări sistematice și documentate a substanței în cauză ca medicament de uz veterinar în Comunitate.

- 3.2. Documentația furnizată de solicitant acoperă toate aspectele privind evaluarea de siguranță și/sau eficacitate a medicamentului pentru indicația propusă la specia (speciile) țintă, utilizând calea de administrare și regimul de dozaj propuse. Aceasta trebuie să cuprindă sau să facă trimitere la literatura de specialitate relevantă, luând în considerare studiile realizate înainte și după introducerea pe piață, precum și literatura științifică publicată referitoare la experimentele realizate sub forma unor studii epidemiologice și, în special, a unor studii epidemiologice comparative. Se comunică toată documentația, atât cea favorabilă, cât și nefavorabilă. În ceea ce privește dispozițiile referitoare la uzul veterinar bine stabilit, este în special necesar să se clarifice faptul că trimerile bibliografice la alte surse de dovezi (studii după introducerea pe piață, studii epidemiologice etc.), nu numai datele referitoare la teste și studii, pot servi drept dovadă valabilă a siguranței și eficacității unui medicament, în cazul în care o cerere explică și justifică într-un mod satisfăcător utilizarea acestor surse de informații.
- 3.3. Trebuie să se acorde o atenție deosebită informațiilor care lipsesc și trebuie să se justifice posibilitatea demonstrării unui nivel acceptabil de siguranță și/sau eficacitate, în lipsa anumitor studii.
- 3.4. Rezumatul detaliat și cel privind aspectele critice trebuie să explice relevanța datelor prezentate, care se referă la un medicament diferit de medicamentul destinat introducerii pe piață. Trebuie să se stabilească dacă medicamentul studiat poate fi considerat drept similar cu medicamentul pentru care s-a solicitat autorizația de introducere pe piață, în ciuda diferențelor existente.
- 3.5. Experiența după introducerea pe piață în cazul altor medicamente care conțin aceiași constituenți are o importanță deosebită, iar solicitantul trebuie să acorde o atenție specială acestui subiect.

#### 4. **Medicamente de uz veterinar în combinație**

Pentru cererile transmise în baza articolului 13b, se depune un dosar care să conțină părțile 1, 2, 3 și 4 pentru medicamentul de uz veterinar în combinație. Nu este necesar să se furnizeze studii privind siguranța și eficacitatea fiecărei substanțe active. Cu toate acestea, este posibil să se includă informații privind fiecare substanță în combinație fixă care face obiectul cererii. Transmiterea datelor privind fiecare substanță activă, împreună cu studiile privind siguranța efectuate în rândul utilizatorilor, studiile privind reducerea reziduurilor și studiile clinice efectuate asupra medicamentului în combinație fixă, pot fi considerate drept o justificare adecvată a omiterii datelor privind medicamentul în combinație, pe baza unor motive legate de bunăstarea animalelor și de inutilitatea efectuării de teste pe animale, cu excepția cazului în care se suspectează manifestarea unor interacțiuni care ar putea crește gradul de toxicitate. După caz, se furnizează informații cu privire la locurile de fabricație, precum și evaluarea siguranței agenților adjuvanți.

#### 5. **Cereri cu acord în cunoștință de cauză**

Cererile înaintate în baza articolului 13c conțin datele menționate în partea 1 a titlului 1 din prezenta anexă, cu condiția ca titularul autorizației de introducere pe piață pentru medicamentul original de uz veterinar să-i fi dat solicitantului acordul său pentru a face trimitere la conținutul părților 2, 3 și 4 ale dosarului medicamentului respectiv. În acest caz, nu este nevoie să se transmită rezumatul detaliat privind calitatea, siguranța și eficacitatea și rezumatul aspectelor critice.

#### 6. **Documentația pentru cererile de acordare a autorizației în situații excepționale**

Se poate acorda o autorizație de introducere pe piață sub rezerva anumitor obligații specifice, conform cărora solicitantul trebuie să inițieze anumite proceduri, în special cu privire la siguranța și eficacitatea medicamentului de uz veterinar, în cazul în care, astfel cum se prevede la articolul 26 alineatul (3) din prezenta directivă, solicitantul poate demonstra că nu este în măsură să furnizeze date complete privind eficacitatea și siguranța în condiții normale de utilizare.

Identificarea cerințelor esențiale pentru toate cererile menționate în prezenta secțiune ar trebui să respecte orientările care vor fi adoptate de agenție.

#### 7. **Cererile mixte de acordare a autorizației de introducere pe piață**

Cererile mixte de acordare a autorizației de introducere pe piață sunt cereri în cazul cărora partea (părțile) 3 și/sau 4 ale dosarului constă (constau) în studii de siguranță și eficacitate efectuate de solicitant, precum și în trimeri bibliografice.

▼ **M2**

Toate celelalte părți sunt conforme cu structura descrisă în partea 1 a titlului I din prezenta anexă. Autoritatea competentă acceptă, de la caz la caz, formatul propus prezentat de solicitant.

## TITLUL IV

**CERINȚE PRIVIND CERERILE DE ACORDARE A AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ A ANUMITOR MEDICAMENTE DE UZ VETERINAR**

Prezenta parte stabilește cerințele specifice referitoare la anumite medicamente identificate de uz veterinar cu privire la natura substanțelor active pe care acestea le conțin.

1. *MEDICAMENTE IMUNOLOGICE DE UZ VETERINAR*

## A. DOSARUL STANDARD AL ANTIGENULUI VACCINAL

Pentru anumite medicamente imunologice de uz veterinar și prin derogare de la dispozițiile din titlul II partea 2 secțiunea C privind substanțele active, se introduce conceptul de dosar standard al antigenului vaccinal.

În sensul prezentei anexe, un dosar standard pentru antigenul vaccinal înseamnă o secțiune autonomă a unui dosar de cerere de acordare a autorizației de introducere pe piață pentru un vaccin, care cuprinde toate informațiile calitative relevante cu privire la fiecare dintre substanțele active care fac parte din medicamentul de uz veterinar respectiv. Secțiunea autonomă poate fi comună unuia sau mai multor vaccinuri monovalente și/sau combinate prezentate de același solicitant sau titular al unei autorizații de introducere pe piață.

Agenția adoptă orientări științifice privind transmiterea și evaluarea unui dosar standard al antigenului vaccinal. Procedura de transmitere și de evaluare a dosarului standard pentru antigenul vaccinal este conformă cu ghidurile publicate de Comisie în „Normele de reglementare a medicamentelor în Uniunea Europeană”, volumul 6B, Aviz pentru solicitanți.

## B. DOSARUL PENTRU TULPINI MULTIPLE

Pentru anumite medicamente imunologice de uz veterinar (pentru febra aftoasă, gripa aviară și febra catarală ovină) și prin derogare de la dispozițiile din titlul II partea 2 secțiunea C privind substanțele active, se introduce conceptul de dosar pentru tulpini multiple.

Un dosar pentru tulpini multiple reprezintă un dosar care conține datele relevante pentru o singură evaluare științifică amănunțită a diferitelor opțiuni de tulpini/combinații de tulpini care să permită autorizarea vaccinurilor împotriva virurilor cu variabilitate antigenică.

Agenția adoptă orientări științifice privind transmiterea și evaluarea dosarelor pentru tulpini multiple. Procedura de transmitere și de evaluare a dosarelor pentru tulpini multiple este conformă cu orientările publicate de Comisie în „Normele de reglementare a medicamentelor în Uniunea Europeană”, volumul 6B, Aviz pentru solicitanți.

2. *MEDICAMENTELE HOMEOPATICE DE UZ VETERINAR*

Prezenta secțiune stabilește dispozițiile specifice cu privire la aplicarea titlului I părțile 2 și 3 în cazul medicamentelor homeopatice de uz veterinar, definite la articolul 1 alineatul (8).

**Partea 2**

Dispozițiile din partea 2 se aplică documentelor prezentate în conformitate cu articolul 18 în înregistrarea simplificată a medicamentelor homeopatice de uz veterinar menționate la articolul 17 alineatul (1), precum și documentelor pentru autorizarea altor medicamente homeopatice de uz veterinar menționate la articolul 19 alineatul (1), cu următoarele modificări.

(a) *Terminologie*

Denumirea în limba latină a tulpinii homeopatice descrise în dosarul cererii de acordare a autorizației de introducere pe piață trebuie să fie în conformitate cu denumirea în limba latină prevăzută în *Farmacopeea europeană* sau, în absența acesteia, cu denumirea în limba latină prevăzută într-o farmacopee oficială a unui stat membru. După caz, se furnizează denumirea tradițională (denumirile tradiționale) utilizată (utilizate) în fiecare stat membru.

**▼ M2****(b) Controlul materialelor de bază**

Informațiile și documentele referitoare la materialele de bază, adică la toate materialele utilizate, inclusiv materiile prime și produsele intermediare până la diluția finală destinată încorporării în medicamentul homeopatic finit de uz veterinar, care însoțesc cererea, se completează cu date suplimentare referitoare la tulpina homeopatică.

Cerințele generale de calitate se aplică tuturor materialelor de bază și materiilor prime, precum și etapelor intermediare ale procesului de fabricație până la diluția finală destinată încorporării în medicamentul homeopatic finit. În cazul prezenței unei componente toxice, aceasta ar trebui să fie controlată în diluția finală, dacă este posibil. Cu toate acestea, în cazul în care acest lucru nu este posibil din pricina unui grad înalt de diluție, componenta toxică ar trebui să fie controlată, în mod normal, într-o etapă anterioară. Fiecare etapă a procesului de fabricație de la materialele de bază până la diluția finală destinată încorporării în medicamentul finit trebuie să se descrie amănunțit.

În cazul în care intervin diluții, etapele de diluare menționate se desfășoară în conformitate cu metodele de fabricație homeopatică stabilite în monografia relevantă din *Farmacopeea europeană* sau, în absența acesteia, într-o farmacopee oficială a unui stat membru.

**(c) Testele de control pe medicamentul finit**

Cerințele generale privind calitatea se aplică medicamentelor homeopatice de uz veterinar finite. Orice excepție se justifică în mod corespunzător de către solicitant.

Se realizează identificarea și analiza tuturor constituenților relevanți din punct de vedere toxicologic. În cazul în care se poate justifica faptul că nu este posibil să se realizeze identificarea și/sau analiza tuturor constituenților relevanți din punct de vedere toxicologic, de exemplu din cauza diluării acestora în medicamentul finit, calitatea se demonstrează prin validarea completă a procesului de fabricație și diluare.

**(d) Testele de stabilitate**

Trebuie demonstrată stabilitatea produsului finit. În general, datele referitoare la stabilitate de la tulpinile homeopatice sunt transferabile diluțiilor/concentrațiilor obținute din acestea. În cazul în care nu este posibilă identificarea sau analizarea substanței active din cauza gradului de diluție, pot fi acceptate datele referitoare la stabilitate ale formei farmaceutice.

**Partea 3**

Dispozițiile din partea 3 se aplică înregistrării simplificate a medicamentelor homeopatice de uz veterinar menționate la articolul 17 alineatul (1) din prezenta directivă, împreună cu specificația următoare, fără a aduce atingere dispozițiilor Regulamentului (CEE) nr. 2377/90 pentru substanțele incluse în tulpinile homeopatice destinate administrării la specii de animale din care se produc alimente.

Trebuie justificată lipsa oricărei informații omise, de exemplu trebuie să se justifice posibilitatea demonstrării unui nivel acceptabil de siguranță, în lipsa anumitor studii.



## ANEXA II

## PARTEA A

**Directive abrogate și modificările ulterioare la acestea  
(menționate la articolul 96)**

Directiva 81/851/CEE a Consiliului (JO L 317, 6.11.1981, p. 1)  
 Directiva 90/676/CEE a Consiliului (JO L 373, 31.12.1990, p. 15)  
 Directiva 90/677/CEE a Consiliului (JO L 373, 31.12.1990, p. 26)  
 Directiva 92/74/CEE a Consiliului (JO L 297, 13.10.1992, p. 12)  
 Directiva 93/40/CEE a Consiliului (JO L 214, 24.8.1993, p. 31)  
 Directiva 2000/37/CE a Comisiei (JO L 139, 10.6.2000, p. 25)  
 Directiva 81/852/CEE a Consiliului (JO L 317, 6.11.1981, p. 16)  
 Directiva 87/20/CEE a Consiliului (JO L 15, 17.1.1987, p. 34)  
 Directiva 92/18/CEE a Consiliului (JO L 97, 10.4.1992, p. 1)  
 Directiva 93/40/CEE a Consiliului  
 Directiva 1999/104/CE a Comisiei (JO L 3, 6.1.2000, p. 18)

## PARTEA B

**Termene de transpunere în drept național  
(prevăzute la articolul 96)**

Directiva	Termen de transpunere
Directiva 81/851/CEE	9 octombrie 1983
Directiva 81/852/CEE	9 octombrie 1983
Directiva 87/20/CEE	1 iulie 1987
Directiva 90/676/CEE	1 ianuarie 1992
Directiva 90/677/CEE	20 martie 1993
Directiva 92/18/CEE	1 aprilie 1993
Directiva 92/74/CEE	31 decembrie 1993
Directiva 93/40/CEE	1 ianuarie 1995
	1 ianuarie 1998 (Articolul 1.7)
Directiva 1999/104/CE	1 ianuarie 2000
Directiva 2000/37/CE	5 decembrie 2001

## ANEXA III

TABEL DE CORESPONDENȚĂ

Prezenta directivă	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
Articolul 1 punctele 1 și 2	Articolul 1 punctele 1 și 2	Articolul 1 alineatul (1)			
Articolul 1 punctul 3		Articolul 1 alineatul (2), a doua liniuță			
Articolul 1 punctul 4	Articolul 1 punctul 3	Articolul 1 alineatul (1)			
Articolul 1 punctele 5 și 6		Articolul 1 alineatul (2), a treia și a patra liniuță			
Articolul 1 punctul 7				Articolul 1 alineatul (2)	
Articolul 1 punctul 8					Articolul 1
Articolul 1 punctul 9		Articolul 5, paragraful al treilea, punctul 8			
Articolul 1 punctele 10-16		Articolul 42b, primul paragraf			
Articolul 1 punctul 17		Articolul 50a alineatul (1), paragraful al doilea			
Articolul 1 punctul 18		Articolul 16 alineatul (1)			
Articolul 1 punctul 19		Articolul 18 alineatul (1), nota de subsol			
Articolul 2		Articolul 2 alineatul (1)			
Articolul 3 punctul 1, primul paragraf		Articolul 2 alineatul (2), prima liniuță			
Articolul 3 punctul 1, al doilea paragraf		Articolul 2 alineatul (3)			
Articolul 3 punctul 2				Articolul 1 alineatul (3)	

## ▼B

Prezenta directivă	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
Articolul 3 punctele 3 și 4	Articolul 1 punctele 4 și 5 și articolul 2 alineatul (3)	Articolul 1 alineatul (1)			
Articolul 3 punctul 5		Articolul 2 alineatul (2), a treia liniuță			
Articolul 3 punctul 6		Articolul 1 punctul 4			
Articolul 4 alineatul (1)				Articolul 1 alineatul (4)	
Articolul 4 alineatul (2)		Articolul 3			
Articolul 5		Articolul 4 alineatul (1), primul paragraf			
Articolul 6		Articolul 4 alineatul (2), primul paragraf			
Articolul 7		Articolul 4 alineatul (1), paragraful al doilea			
Articolul 8		Articolul 4 alineatul (1), paragraful al treilea			
Articolul 9		Articolul 4 alineatul (3), primul paragraf			
Articolul 10 alineatele (1) și (2), primul și al doilea paragraf		Articolul 4 alineatul (4), primul și al doilea paragraf			
Articolul 10 alineatul (2), paragraful al treilea					Articolul 2 alineatul (1), paragraful al doilea
Articolul 11		Articolul 4 alineatul (4), paragraful al treilea			
Articolul 12 alineatul (1)		Articolul 5, primul paragraf			
Articolul 12 alineatul (2)		Articolul 5, paragraful al doilea			
Articolul 12 alineatul (3) literele (a)-(i)		Articolul 5, paragraful al treilea, punctele 1-9	Articolul 1, primul paragraf		

## ▼B

Prezenta directivă	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
Articolul 12 alineatul (3) litera (j)		Articolul 5, paragraful al treilea, punctul 10, primul paragraf			
Articolul 12 alineatul (3) literele (k)-(n)		Articolul 5, paragraful al treilea, punctele 11-14			
Articolul 13 alineatul (1)		Articolul 5, paragraful al treilea, punctul 10, paragraful al doilea			
Articolul 13 alineatul (2)			Articolul 1, paragraful al doilea		
Articolul 14		Articolul 5a			
Articolul 15 alineatul (1)		Articolul 6			
Articolul 15 alineatele (2) și (3)		Articolul 7			
Articolul 16					Articolul 6
Articolul 17 alineatul (1)					Articolul 7 alineatul (1)
Articolul 17 alineatul (2)					Articolul 7 alineatul (3)
Articolul 17 alineatul (3)					Articolul 4, paragraful al doilea
Articolul 18					Articolul 8
Articolul 19					Articolul 9
Articolul 20, primul alineat					Articolul 2 alineatul (3)
Articolul 20, al doilea alineat					Articolul 9
Articolul 21		Articolul 8			
Articolul 22		Articolul 8a			
Articolul 23		Articolul 9			
Articolul 24		Articolul 10			



## ▼B

Prezenta directivă	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
Articolul 25		Articolul 5b			
Articolul 26 alineatele (1) și (2)		Articolul 12			
Articolul 26 alineatul (3)		Articolul 15 alineatul (2)			
Articolul 27 alineatul (1)		Articolul 14 alineatul (1), primul paragraf			
Articolul 27 alineatul (2)		Articolul 14 alineatul (1), paragraful al doilea			
Articolul 27 alineatul (3)		Articolul 14 alineatul (2)			
Articolul 27 alineatele (4) și (5)		Articolul 14 alineatele (3) și (4)			
Articolul 28		Articolul 15 alineatul (1)			
Articolul 29		Articolul 13			
Articolul 30		Articolul 11			
Articolul 31 alineatul (1)		Articolul 16 alineatul (1)			
Articolul 31 alineatul (2)		Articolul 16 alineatul (2)	Articolul 2		
Articolul 31 alineatul (3)		Articolul 16 alineatul (3)			
Articolul 32 alineatul (1)		Articolul 17 alineatul (3)			
Articolul 32 alineatul (2)		Articolul 17 alineatul (1)			
Articolul 32 alineatul (3)		Articolul 17 alineatul (2)			
Articolul 32 alineatul (4)		Articolul 17 alineatul (4)			
Articolul 33		Articolul 18			
Articolul 34		Articolul 19			
Articolul 35		Articolul 20			
Articolul 36		Articolul 21			
Articolul 37		Articolul 22 alineatul (1)			

## ▼B

Prezenta directivă	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
Articolul 38		Articolul 22 alineatele (2), (3) și (4)			
Articolul 39		Articolul 23			
Articolul 40		Articolul 23a			
Articolul 41		Articolul 23b			
Articolul 42		Articolul 23c			
Articolul 43		Articolul 22 alineatul (5)			
Articolul 44		Articolul 24			
Articolul 45		Articolul 25			
Articolul 46		Articolul 26			
Articolul 47		Articolul 28 alineatul (1)			
Articolul 48		Articolul 28 alineatul (2)			
Articolul 49		Articolul 28 alineatul (3)			
Articolul 50		Articolul 27			
Articolul 51		Articolul 27a			
Articolul 52		Articolul 29			
Articolul 53		Articolul 31			
Articolul 54		Articolul 32			
Articolul 55 alineatul (1)		Articolul 30 alineatul (1), primul și al doilea paragraf			
Articolul 55 alineatul (2)		Articolul 30 alineatul (1), paragraful al treilea			
Articolul 55 alineatul (3)		Articolul 30 alineatul (2)			
Articolul 56		Articolul 33			
Articolul 57					Articolul 3

## ▼B

Prezenta directivă	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
Articolul 58 alineatele (1)-(3)		Articolul 43			
Articolul 58 alineatul (4)		Articolul 47			
Articolul 59 alineatul (1)		Articolul 44			
Articolul 59 alineatul (2)		Articolul 45			
Articolul 59 alineatul (3)		Articolul 47			
Articolul 60		Articolul 46			
Articolul 61 alineatul (1)		Articolul 48, primul paragraf			
Articolul 61 alineatul (2)		Articolul 48, paragraful al doilea			
Articolul 61 alineatul (3)		Articolul 48, paragraful al treilea			
Articolul 62		Articolul 49, primul paragraf			
Articolul 63		Articolul 50			
Articolul 64 alineatul (1)					Articolul 2 alineatul (2)
Articolul 64 alineatul (2)					Articolul 7 alineatul (2)
Articolul 65 alineatul (1)		Articolul 50a alineatul (1), primul și al treilea paragraf			
Articolul 65 alineatele (2), (3) și (4)		Articolul 50a alineatele (2), (3) și (4)			
Articolul 66		Articolul 50b			
Articolul 67		Articolul 4 alineatul (3), paragraful al treilea			
Articolul 68		Articolul 1 alineatul (5)			
Articolul 69		Articolul 50c			
Articolul 70		Articolul 4 alineatul (5)			
Articolul 71				Articolul 4	

## ▼B

Prezenta directivă	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
Articolul 72		Articolul 42e			
Articolul 73		Articolul 42a			
Articolul 74		Articolul 42c			
Articolul 75		Articolul 42d			
Articolul 76		Articolul 42f			
Articolul 77 alineatul (1)		Articolul 42g			
Articolul 77 alineatul (2)		Articolul 42b			
Articolul 78		Articolul 42h			
Articolul 79		Articolul 42i			
Articolul 80 alineatul (1)		Articolul 34, primul și al doilea paragraf			
Articolul 80 alineatul (2)				Articolul 3 alineatul (1)	
Articolul 80 alineatul (3)		Articolul 34, paragraful al treilea			
Articolul 81 alineatul (1)		Articolul 35			
Articolul 81 alineatul (2)				Articolul 3 alineatul (2)	
Articolul 82				Articolul 3 alineatul (3)	
Articolul 83		Articolul 36			
Articolul 84		Articolul 37			
Articolul 85		Articolul 38			
Articolul 86					Articolul 4, primul paragraf
Articolul 87		Articolul 38a			
Articolul 88			Articolul 2a		
Articolul 89		Articolul 42j	Articolul 2b		
Articolul 90		Articolul 39			

▼**B**

Prezenta directivă	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
Articolul 91		Articolul 42			
Articolul 92					Articolul 5
Articolul 93		Articolul 24a			
Articolul 94		Articolele 40, 41 și 49, paragraful al doilea			
Articolul 95		Articolul 4 alineatul (2), paragraful al doilea			
Articolul 96	–	–	–	–	–
Articolul 97	–	–	–	–	–
Articolul 98	–	–	–	–	–
Anexa I			Anexa		
Anexa II	–	–	–	–	–
Anexa III	–	–	–	–	–