

## DIRECTIVE

## DIRECTIVA 2009/9/CE A COMISIEI

din 10 februarie 2009

## de modificare a Directivei 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului de instituire a unui cod comunitar cu privire la produsele medicamentoase veterinare

(Text cu relevanță pentru SEE)

COMISIA COMUNITĂȚILOR EUROPENE,

având în vedere Tratatul de instituire a Comunității Europene,

având în vedere 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 <sup>(1)</sup>, în special articolul 88,

întrucât:

- (1) În vederea introducerii pe piața Comunității Europene, un medicament de uz veterinar trebuie să facă obiectul unei autorizații de introducere pe piață acordată de o autoritate competentă. În acest scop, trebuie să se depună o cerere și un dosar, care cuprinde informațiile și documentele privind rezultatele testelor și studiilor efectuate pe medicamentul de uz veterinar respectiv.
- (2) Scopul anexei I la Directiva 2001/82/CE este de a stabili cerințe științifice și tehnice detaliate privind testarea medicamentelor de uz veterinar a căror calitate, siguranță și eficacitate trebuie evaluate. De asemenea, aceasta oferă instrucțiuni privind prezentarea și conținutul dosarului.
- (3) Cerințele științifice și tehnice detaliate ale anexei I la Directiva 2001/82/CE trebuie adaptate, astfel încât să ia în considerare progresul tehnic și științific și, în special o serie de noi cerințe care decurg din legislația recentă. Prezentarea și conținutul dosarului pentru autorizația de introducere pe piață ar trebui îmbunătățite pentru a facilita evaluarea și o mai bună utilizare a anumitor părți ale dosarului care sunt comune mai multor medicamente de uz veterinar.
- (4) Pentru a simplifica procedurile actuale pentru evaluarea vaccinurilor de uz veterinar, atât pentru acordarea unei

prime autorizații de introducere pe piață, cât și pentru modificările ulterioare ale acesteia datorate modificărilor survenite în procesul de fabricație și pe parcursul testării antigenelor utilizate în vaccinurile combinate, ar trebui introdus un nou sistem, bazat pe conceptul unui dosar standard al antigenului vaccinal (DSAV) pentru vaccinuri care conțin mai multe antigene.

- (5) Pentru a permite autorizarea vaccinurilor împotriva virușilor cu variabilitate antigenică într-un mod care să permită Comunității să ia rapid deciziile cele mai eficiente împotriva apariției sau răspândirii epizootiilor, ar trebui introdus conceptul de dosar pentru tulpini multiple. În același timp, această dispoziție va garanta faptul că autorizațiile de introducere pe piață sunt acordate pe baza unor criterii științifice obiective de calitate, siguranță și eficiență.
- (6) Măsurile prevăzute de prezenta directivă sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru medicamente de uz veterinar,

ADOPTĂ PREZENTA DIRECTIVĂ:

*Articolul 1*

Anexa I la Directiva 2001/82/CE se înlocuiește cu textul din anexa la prezenta directivă.

*Articolul 2*

Statele membre asigură intrarea în vigoare a actelor cu putere de lege și a actelor administrative necesare pentru a se conforma prezentei directive până la 6 septembrie 2009. Statele membre comunică de îndată Comisiei textele acestor acte, precum și un tabel de corespondență între respectivele acte și prezenta directivă.

Atunci când statele membre adoptă aceste acte, ele conțin o trimitere la prezenta directivă sau sunt însoțite de o asemenea trimitere la data publicării lor oficiale. Statele membre stabilesc modalitatea de efectuare a acestei trimiteri.

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

*Articolul 3*

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

*Articolul 4*

Prezenta directivă se adresează statelor membre.

Adoptată la Bruxelles, 10 februarie 2009.

*Pentru Comisie*  
Günter VERHEUGEN  
*Vicepreședinte*

---

## ANEXĂ

## „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 .....	17
TITLUL I	
CERINȚE PRIVIND MEDICAMENTELE DE UZ VETERINAR, ALTELE DECÂT MEDICAMENTELE IMUNOLOGICE DE UZ VETERINAR .....	18
PARTEA 1: REZUMATUL DOSARULUI .....	18
A. INFORMAȚII ADMINISTRATIVE .....	18
B. REZUMATUL CARACTERISTICILOR MEDICAMENTULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL ÎNSOȚITOR .....	18
C. REZUMATUL DETALIAT ȘI REZUMATUL ASPECTELOR CRITICE .....	18
PARTEA 2: INFORMAȚII FARMACEUTICE [FIZICO-CHIMICE, BIOLOGICE SAU MICROBIOLOGICE (CALITATE)]	19
Principii și cerințe fundamentale .....	19
A. DATE CALITATIVE ȘI CANTITATIVE ALE CONSTITUENȚILOR .....	20
1. Date calitative .....	20
2. Terminologie uzuală .....	20
3. Date cantitative .....	20
4. Dezvoltarea farmaceutică .....	21
B. DESCRIEREA METODEI DE FABRICAȚIE .....	21
C. CONTROLUL MATERIALELOR DE BAZĂ .....	22
1. Cerințe generale .....	22
1.1. Substanțe active .....	22
1.1.1. Substanțe active enumerate în farmacopei .....	23
1.1.2. Substanțe active care nu figurează într-o farmacopee .....	24
1.1.3. Caracteristicile fizico-chimice care pot afecta biodisponibilitatea .....	24
1.2. Excipienți .....	24
1.3. Sistemul de închidere a recipientului .....	25
1.3.1. Substanța activă .....	25
1.3.2. Produsul finit .....	25
1.4. Substanțe de origine biologică .....	25
D. TESTELE DE CONTROL REALIZATE ÎN ETAPE INTERMEDIARE ALE PROCESULUI DE FABRICAȚIE .....	26

E.	TESTELE DE CONTROL PENTRU PRODUSUL FINIT .....	26
1.	Caracteristicile generale ale produsului finit .....	27
2.	Identificarea și analiza cantitativă a substanței (substanțelor) active .....	27
3.	Identificarea și analiza constituenților excipienților .....	28
4.	Teste de siguranță .....	28
F.	TEST DE STABILITATE .....	28
1.	Substanța (substanțele) activă (active) .....	28
2.	Produsul finit .....	28
G.	ALTE INFORMAȚII .....	29
PARTEA 3:	TESTE PRIVIND SIGURANȚA ȘI REZIDUURILE .....	29
A.	Teste de siguranță .....	29
	CAPITOLUL I: EFECTUAREA TESTELOR .....	29
1.	Identificarea precisă a medicamentului și a substanței (substanțelor) active a (ale) acestuia ..	29
2.	Farmacologie .....	30
2.1.	Farmacodinamie .....	30
2.2.	Farmacocinetică .....	30
3.	Toxicologie .....	30
3.1.	Toxicitatea la o singură doză .....	31
3.2.	Toxicitatea la doze repetate .....	31
3.3.	Toleranța la specia țintă .....	32
3.4.	Toxicitatea asupra reproducerii, inclusiv teratogenicitatea .....	32
3.4.1.	<i>Studiul efectelor asupra reproducerii</i> .....	32
3.4.2.	<i>Studiu de teratogenicitate</i> .....	32
3.5.	Genotoxicitatea .....	32
3.6.	Carcinogenitatea .....	33
3.7.	Excepții .....	33
4.	Alte cerințe .....	33
4.1.	Studii speciale .....	33
4.2.	Proprietățile microbiologice ale reziduurilor .....	33
4.2.1.	<i>Posibilele efecte asupra florei intestinale umane</i> .....	33
4.2.2.	<i>Posibilele efecte asupra microorganismelor utilizate pentru prelucrarea industrială a alimentelor</i> ....	33
4.3.	Observații la om .....	33
4.4.	Dezvoltarea rezistenței .....	34
5.	Siguranța utilizatorului .....	34

6.	Evaluarea riscului de mediu .....	34
6.1.	Evaluarea riscului de mediu al medicamentelor de uz veterinar care nu conțin sau nu constau în organisme modificate genetic .....	34
6.2.	Evaluarea riscului de mediu al medicamentelor de uz veterinar care conțin sau constau în organisme modificate genetic .....	34
CAPITOLUL II: PREZENTAREA DATELOR ȘI A DOCUMENTELOR .....		34
B.	Teste privind reziduurile .....	35
CAPITOLUL I: EFECTUAREA TESTELOR .....		35
1.	Introducere .....	35
2.	Metabolism și cinetica reziduurilor .....	36
2.1.	Farmacocinetica (absorbție, distribuție, metabolism, excreție) .....	36
2.2.	Reducerea reziduurilor .....	36
3.	Metoda analitică de testare a reziduurilor .....	36
CAPITOLUL II: PREZENTAREA DATELOR ȘI A DOCUMENTELOR .....		37
1.	Identificarea medicamentului .....	37
PARTEA 4:	TESTE PRECLINICE ȘI STUDII CLINICE .....	38
CAPITOLUL I: CERINȚE PRECLINICE .....		38
A.	Farmacologie .....	38
A.1.	Farmacodinamie .....	38
A.2.	Dezvoltarea rezistenței .....	38
A.3.	Farmacocinetică .....	38
B.	Toleranța la specia țintă de animale .....	39
CAPITOLUL II: CERINȚE CLINICE .....		39
1.	Principii generale .....	39
2.	Desfășurarea studiilor clinice .....	40
CAPITOLUL III: DATE ȘI DOCUMENTE .....		40
1.	Rezultatele testelor preclinice .....	40
2.	Rezultatele studiilor clinice .....	41
TITLUL II		
CERINȚE PRIVIND MEDICAMENTELE IMUNOLOGICE DE UZ VETERINAR .....		43
PARTEA 1:	REZUMATUL DOSARULUI .....	43
A.	INFORMAȚII ADMINISTRATIVE .....	43
B.	REZUMATUL CARACTERISTICILOR MEDICAMENTULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL ÎNSOȚITOR .....	43
C.	REZUMATUL DETALIAT ȘI REZUMATUL ASPECTELOR CRITICE .....	43

PARTEA 2:	INFORMAȚII CHIMICE, FARMACEUTICE ȘI BIOLOGICE/MICROBIOLOGICE (CALITATE) . . . . .	44
A.	DATE CALITATIVE ȘI CANTITATIVE ALE CONSTITUENȚILOR . . . . .	44
1.	Date calitative . . . . .	44
2.	«Terminologie uzuală» . . . . .	44
3.	Date cantitative . . . . .	45
4.	Prepararea medicamentului . . . . .	45
B.	DESCRIEREA METODEI DE FABRICAȚIE . . . . .	45
C.	PRODUCȚIA ȘI CONTROLUL MATERIALELOR DE BAZĂ . . . . .	45
1.	Materialele de bază prezentate în farmacopei . . . . .	46
2.	Materialele de bază care nu figurează într-o farmacopee . . . . .	46
2.1.	Materialele de bază de origine biologică . . . . .	46
2.2.	Materialele de bază de origine nebiologică . . . . .	47
D.	TESTELE DE CONTROL PE PARCURSUL PROCESULUI DE FABRICAȚIE . . . . .	47
E.	TESTELE DE CONTROL AL PRODUSULUI FINIT . . . . .	48
1.	Caracteristicile generale ale produsului finit . . . . .	48
2.	Identificarea substanței (substanțelor) active . . . . .	48
3.	Titrul sau potența lotului . . . . .	48
4.	Identificarea și analiza cantitativă a adjuvanților . . . . .	48
5.	Identificarea și analiza componentelor excipienților . . . . .	48
6.	Teste de siguranță . . . . .	48
7.	Testul de sterilitate și puritate . . . . .	48
8.	Umiditatea reziduală . . . . .	49
9.	Inactivarea . . . . .	49
F.	CONSTANȚA LOTURILOR . . . . .	49
G.	TESTE DE STABILITATE . . . . .	49
H.	ALTE INFORMAȚII . . . . .	49
PARTEA 3:	TESTE DE SIGURANȚĂ . . . . .	49
A.	INTRODUCERE ȘI CERINȚE GENERALE . . . . .	49
B.	TESTELE DE LABORATOR . . . . .	50
1.	Siguranța administrării unei singure doze . . . . .	50
2.	Siguranța unei singure administrări a unei supradoze . . . . .	50
3.	Siguranța administrării repetate a unei doze . . . . .	50
4.	Studiul funcției reproductive . . . . .	51
5.	Examinarea funcțiilor imunologice . . . . .	51
6.	Cerințe speciale pentru vaccinurile vii . . . . .	51
6.1.	Răspândirea tulpinii vaccinului . . . . .	51
6.2.	Diseminarea în animalul vaccinat . . . . .	51

6.3.	Reversia la virulență a vaccinurilor atenuate	51
6.4.	Proprietățile biologice ale tulpinii vaccinului	51
6.5.	Recombinarea sau rearanjarea genomică a tulpinilor	51
7.	Siguranța utilizatorului	51
8.	Studiul reziduurilor	52
9.	Interacțiuni	52
C.	STUDII EFECTUATE PE TEREN	52
D.	EVALUAREA RISCULUI DE MEDIU	52
E.	EVALUAREA NECESARĂ ÎN CAZUL MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR CARE CONȚIN SAU CONSTAU ÎN ORGANISME MODIFICATE GENETIC	53
PARTEA 4:	TESTE DE EFICACITATE	53
	CAPITOLUL I	53
	1. Principii generale	53
	2. Realizarea studiilor	53
	CAPITOLUL II	53
	A. Cerințe generale	53
	B. Studiile de laborator	54
	C. Studiile efectuate pe teren	54
PARTEA 5:	DATE ȘI DOCUMENTE	55
	A. INTRODUCERE	55
	B. STUDII DE LABORATOR	55
	C. STUDII EFECTUATE PE TEREN	56
PARTEA 6:	TRIMITERI BIBLIOGRAFICE	57
TITLUL III		
	CERINȚE PRIVIND ANUMITE CERERI DE ACORDARE A AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ	57
	1. Medicamente generice de uz veterinar	57
	2. Medicamente biologice de uz veterinar similare	57
	3. Uz veterinar bine stabilit	58
	4. Medicamente de uz veterinar în combinație	59
	5. Cereri cu acord în cunoștință de cauză	59
	6. Documentația pentru cererile de acordare a autorizației în situații excepționale	59
	7. Cererile mixte de acordare a autorizației de introducere pe piață	59
TITLUL IV		
	CERINȚE PRIVIND CERERILE DE ACORDARE A AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ A ANUMITOR MEDICAMENTE DE UZ VETERINAR	59
	1. MEDICAMENTE IMUNOLOGICE DE UZ VETERINAR	60
	2. MEDICAMENTELE HOMEOPATICE DE UZ VETERINAR	60

## 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.

<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.



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 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 DETALIAT 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.

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/microbiologice 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 pieții, 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 acesteia (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.

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

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 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.

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

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 considerare 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.

## 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.
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.

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 <sup>(1)</sup>.

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 trimeri 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.

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 interfacic 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 reînsămânțare 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.

<sup>(1)</sup> JO L 226, 22.9.1995, p. 1.



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 minimalizarea 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 trimerile 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 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.

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

### 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. Procedeuul 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.

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 toxicologic 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.

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;
- 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 oricăror reziduuri prezente 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.

### 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 excretoare, 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 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
- 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.

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.

## **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 metabolizării 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.

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

## 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 nesemnificativă, nu sunt necesare alte studii.

Este descrisă distribuția medicamentului de uz veterinar la animalul țintă; sunt luate în considerare posibilitatea fixării de proteinele plasmatică 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.

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.

### 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.

Combi-națiunile 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;
- (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.

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.

Exceptând cazurile în care studiul efectuat pe teren se realizează după metoda oarbă, dispozițiile articolelor 55, 56 și 57 se aplică prin analogie cu etichetarea formulelor 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;
- (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 criterii 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, 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, 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 ne brevetată recomandată de Organizația Mondială a Sănătății, la care se poate adăuga altă denumire ne brevetată sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă; substanțele care nu au o denumire internațională ne 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.

### 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.

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 trimiterile 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;
- 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 trimiterile 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 reacțiilor 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 precizie pentru evaluarea calității.

Dosarul include date privind testele de control asupra produsului finit. Dacă există monografii adecvate, 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 acea 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.

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.

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.

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 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 dispăre 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.

<sup>(1)</sup> JO L 325, 12.12.2003, p. 31.

## 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;
- 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.

Exceptând cazurile în care studiul efectuat pe teren se realizează după metoda oarbă, dispozițiile din articolele 55, 56 și 57 se aplică, prin analogie, etichetării formulelor 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 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.

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 piață. 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 oricăroră 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, 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 înainte 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 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/rezumatetele 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 (reflexat 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 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 trimiterile 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 advențiali.

#### **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 trimiteri bibliografice. 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/comparații de tulpini care să permită autorizarea vaccinurilor împotriva virusurilor 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.

#### (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 incorporării 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.”

---