

Acest document are doar scop informativ și nu produce efecte juridice. Instituțiile Uniunii nu își asumă răspunderea pentru conținutul său. Versiunile autentice ale actelor relevante, inclusiv preambulul acestora, sunt cele publicate în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene și disponibile pe site-ul EUR-Lex. Aceste texte oficiale pot fi consultate accesând linkurile integrate în prezentul document.

► **B** **REGULAMENTUL (UE) 2019/6 AL PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI AL CONSILIULUI**
din 11 decembrie 2018
privind produsele medicinale veterinare și de abrogare a Directivei 2001/82/CE
(Text cu relevanță pentru SEE)
(JO L 4, 7.1.2019, p. 43)

Astfel cum a fost modificat prin:

		Jurnalul Oficial		
		NR.	Pagina	Data
► <u>M1</u>	Regulamentul delegat (UE) 2021/805 al Comisiei din 8 martie 2021	L 180	3	21.5.2021
► <u>M2</u>	Regulamentul delegat (UE) 2023/183 al Comisiei din 23 noiembrie 2022	L 26	7	30.1.2023



**REGULAMENTUL (UE) 2019/6 AL PARLAMENTULUI
EUROPEAN ȘI AL CONSILIULUI**

din 11 decembrie 2018

**privind produsele medicinale veterinare și de abrogare a Directivei
2001/82/CE**

(Text cu relevanță pentru SEE)

CAPITOLUL I

OBIECT, DOMENIU DE APLICARE ȘI DEFINIȚII

Articolul 1

Obiect

Prezentul regulament stabilește norme pentru introducerea pe piață, fabricarea, importul, exportul, punerea la dispoziție, distribuția, farmacovigilența, controlul și utilizarea produselor medicinale veterinare.

Articolul 2

Domeniu de aplicare

(1) Prezentul regulament se aplică produselor medicinale veterinare preparate industrial sau printr-o metodă care implică un proces industrial și destinate a fi introduse pe piață.

(2) În plus față de produsele menționate la alineatul (1) din prezentul articol, articolele 94 și 95, se aplică, de asemenea, substanțelor active utilizate ca materiale de start în produsele medicinale veterinare.

(3) În plus față de produsele menționate la alineatul (1) din prezentul articol, articolele 94, 105, 108, 117, 120, 123 și 134 se aplică, de asemenea, produselor medicinale veterinare imunologice inactivate care sunt fabricate din agenți patogeni și antigeni obținuți de la un animal sau de la animale într-o unitate epidemiologică și care sunt utilizate pentru tratamentul animalului respectiv sau a animalelor respective în aceeași unitate epidemiologică sau pentru tratamentul unui animal sau al unor animale într-o unitate cu care există o legătură epidemiologică confirmată.

(4) Prin derogare de la alineatele (1) și (2) din prezentul articol, produselor medicinale veterinare autorizate în conformitate cu articolul 5 alineatul (6) li se aplică doar articolele 55, 56, 94, 117, 119, 123 și 134 și secțiunea 5 din capitolul IV.

(5) Prin derogare de la alineatul (1) din prezentul articol, articolele 5-15, 17-33, 35-54, 57-72, 82-84, 95, 98, 106, 107, 110, 112-116, 128, 130 și 136 nu se aplică produselor medicinale veterinare homeopate înregistrate în conformitate cu articolul 86.

(6) În plus față de produsele menționate la alineatul (1) din prezentul articol, capitolul VII se aplică, de asemenea:

- (a) substanțelor care au proprietăți anabolice, antiinfecțioase, antiparazitare, antiinflamatoare, hormonale, narcotice sau psihotrope și care pot fi utilizate la animale;
- (b) produselor medicinale veterinare preparate în farmacie sau de către o persoană autorizată în acest sens în temeiul dreptului intern în conformitate cu o prescripție veterinară pentru un singur animal sau pentru un grup restrâns de animale („formulă magistrală”);

▼B

- (c) produselor medicinale veterinare preparate în farmacie în conformitate cu prescripțiile din farmacopee și destinate direct utilizatorului final (denumite „formule oficinale”). Aceste formule oficinale se eliberează numai pe bază de prescripție veterinară în cazul în care sunt destinate animalelor de la care se obțin produse alimentare.
- (7) Prezentul regulament nu se aplică:
- (a) produselor medicinale veterinare care conțin celule sau țesuturi autologe sau alogene care nu au fost supuse unui proces industrial;
- (b) produselor medicinale veterinare pe bază de izotopi radioactivi;
- (c) aditivilor pentru hrana animalelor, astfel cum sunt definiți la articolul 2 alineatul (2) litera (a) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽¹⁾;
- (d) produselor medicinale veterinare destinate cercetării și dezvoltării;
- (e) furajelor medicamentate și produselor intermediare astfel cum sunt definite la articolul 3 alineatul (2) literele (a) și (b) din Regulamentul (UE) 2019/4.
- (8) Prezentul regulament nu aduce atingere dispozițiilor de drept intern privind taxele, cu excepția procedurii centralizate de acordare a unei autorizații de comercializare.
- (9) Nicio dispoziție a prezentului regulament nu împiedică statele membre să mențină sau să introducă pe teritoriul său măsurile de control naționale pe care le consideră adecvate în ceea ce privește substanțele narcotice și psihotrope.

*Articolul 3***Conflicte de legi**

- (1) În cazul în care un produs medicinal veterinar menționat la articolul 2 alineatul (1) din prezentul regulament intră, de asemenea, sub incidența Regulamentului (UE) nr. 528/2012 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽²⁾ sau al Regulamentului (CE) nr. 1831/2003 și există un conflict între prezentul regulament și Regulamentul (UE) nr. 528/2012 sau Regulamentul (CE) nr. 1831/2003, prezentul regulament prevalează.
- (2) În sensul alineatului (1) din prezentul articol, Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, poate să adopte decizii prin care să stabilească dacă un anumit produs sau un grup de produse trebuie să fie considerat drept produs medicinal veterinar. Respectivile acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).

*Articolul 4***Definiții**

În sensul prezentului regulament, se aplică următoarele definiții:

- ⁽¹⁾ Regulamentul (CE) nr. 1831/2003 al Parlamentului European și al Consiliului din 22 septembrie 2003 privind aditivii din hrana animalelor (JO L 268, 18.10.2003, p. 29).
- ⁽²⁾ Regulamentul (UE) nr. 528/2012 al Parlamentului European și al Consiliului din 22 mai 2012 privind punerea la dispoziție pe piață și utilizarea produselor biocide (JO L 167, 27.6.2012, p. 1).

▼B

1. „produs medicinal veterinar” înseamnă orice substanță sau combinație de substanțe care îndeplinește cel puțin una dintre următoarele condiții:
 - (a) este prezentat ca având proprietăți pentru tratamentul sau prevenirea bolilor la animale;
 - (b) este destinat pentru a fi utilizat la animale sau administrat acestora în vederea restabilirii, corectării sau modificării funcțiilor fiziologice prin exercitarea unei acțiuni farmacologice, imunologice sau metabolice;
 - (c) este destinat pentru a fi utilizat la animale în vederea stabilirii unui diagnostic medical;
 - (d) este destinat pentru a fi utilizat în eutanasierea animalelor;
2. „substanță” înseamnă orice materie având una dintre următoarele origini:
 - (a) umană;
 - (b) animală;
 - (c) vegetală;
 - (d) chimică;
3. „substanță activă” înseamnă orice substanță sau amestec de substanțe care este destinat pentru a fi utilizat la fabricarea unui produs medicinal veterinar și care, în cadrul procesului de fabricație a acestuia, devine un ingredient activ al produsului respectiv;
4. „excipient” înseamnă orice constituent al unui produs medicinal veterinar, cu excepția unei substanțe active sau a materialului de ambalare;
5. „produs medicinal veterinar imunologic” înseamnă un produs medicinal veterinar care este destinat pentru a fi administrat unui animal pentru a induce imunitate activă sau pasivă sau pentru a diagnostica statusul imunologic al acestuia;
6. „produs medicinal veterinar biologic” înseamnă un produs medicinal veterinar în care substanța activă este o substanță biologică;
7. „substanță biologică” înseamnă o substanță produsă sau extrasă dintr-o sursă biologică și a cărei caracterizare și determinare a calității necesită o combinație de analize fizico-chimico-biologice, precum și cunoașterea procesului de fabricație și de control al acesteia;
8. „produs medicinal veterinar de referință” înseamnă un produs medicinal veterinar autorizat în conformitate cu articolul 44, 47, 49, 52, 53 sau 54, astfel cum se menționează la articolul 5 alineatul (1), pe baza unei cereri depuse în conformitate cu articolul 8;
9. „produs medicinal veterinar generic” înseamnă un produs medicinal veterinar care are aceeași compoziție calitativă și cantitativă de substanțe active și aceeași formă farmaceutică ca și produsul medicinal veterinar de referință, și pentru care a fost demonstrată bioechivalența cu produsul medicinal veterinar de referință;
10. „produs medicinal veterinar homeopat” înseamnă un produs medicinal veterinar preparat din sușe homeopate în conformitate cu o procedură de fabricație homeopată descrisă de Farmacopeea europeană sau, în absența acesteia, de farmacopeile utilizate în mod oficial în statele membre;

▼B

11. „rezistența la antimicrobiene” înseamnă capacitatea microorganismelor de a supraviețui sau de a crește în prezența unei concentrații de agent antimicrobian care de obicei este suficientă pentru a inhiba sau a distruge microorganismele din aceeași specie;
12. „antimicrobian” înseamnă orice substanță cu acțiune directă asupra microorganismelor, utilizată pentru tratamentul sau prevenirea infecțiilor sau a bolilor infecțioase, care include antibiotice, antivirale, antifungice și antiprotozoare;
13. „antiparazitar” înseamnă o substanță care distruge paraziți sau întrerupe dezvoltarea acestora, utilizată pentru tratamentul sau prevenirea unei infecții, infestări sau boli cauzate sau transmise de paraziți, inclusiv substanțele cu proprietăți repelente;
14. „antibiotic” înseamnă orice substanță cu acțiune directă asupra bacteriilor, utilizată pentru tratamentul sau prevenirea infecțiilor sau a bolilor infecțioase;
15. „metafilaxie” înseamnă administrarea unui produs medicinal unui grup de animale în urma stabilirii diagnosticului unei boli clinice pentru o parte a grupului, cu scopul tratării animalelor bolnave clinic și controlării răspândirii bolii la animalele aflate în contact apropiat și expuse riscului, care ar putea fi deja infectate subclinic;
16. „profilaxie” înseamnă administrarea unui produs medicinal unui animal sau unui grup de animale înainte de apariția semnelor clinice de boală, în vederea prevenirii apariției unei boli sau a unei infecții;
17. „studiu clinic” înseamnă un studiu care își propune să investigheze în condiții de teren, siguranța și eficacitatea unui produs medicinal veterinar, în condiții normale de creștere a animalelor sau ca parte a unei practici veterinare obișnuite, pentru a obține o autorizație de comercializare sau o modificare a unei astfel de autorizații;
18. „studiu preclinic” înseamnă un studiu care nu intră sub incidența definiției studiului clinic, care are scopul de a investiga siguranța și eficacitatea unui produs medicinal veterinar pentru a obține o autorizație de comercializare sau o modificare a unei astfel de autorizații;
19. „balanța beneficiu-risc” înseamnă o evaluare a efectelor pozitive ale produsului medicinal veterinar în relație cu următoarele riscuri legate de utilizarea acestuia:
 - (a) orice risc legat de calitatea, siguranța și eficacitatea produselor medicinale veterinare în ceea ce privește sănătatea animalelor sau cea a oamenilor;
 - (b) orice risc al producerii unor efecte nedorite asupra mediului;
 - (c) orice risc legat de dezvoltarea rezistenței;
20. „denumire comună” înseamnă denumirea comună internațională recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) pentru o substanță sau, dacă nu există una, denumirea uzuală;
21. „denumirea produsului medicinal veterinar” înseamnă fie o denumire inventată ce nu se poate confunda cu denumirea comună, fie o denumire comună sau științifică, însoțită de o marcă comercială sau de numele deținătorului autorizației de comercializare;

▼ B

22. „concentrație” înseamnă conținutul în substanțe active dintr-un produs medicinal veterinar, exprimat cantitativ pe unitate de doză, pe unitate de volum sau de masă, în funcție de forma farmaceutică;
23. „autoritate competentă” înseamnă o autoritate desemnată de un stat membru în conformitate cu articolul 137;
24. „etichetă” înseamnă informațiile de pe ambalajul primar sau de pe ambalajul secundar;
25. „ambalaj primar” înseamnă recipientul sau orice altă formă de ambalaj care se află în contact direct cu produsul medicinal veterinar;
26. „ambalaj secundar” înseamnă ambalajul în care se găsește ambalajul primar;
27. „prospect” înseamnă un document referitor la un produs medicinal veterinar care conține informații pentru a se asigura utilizarea acestuia în condiții de siguranță și de eficacitate;
28. „scrisoare de acces” înseamnă un document original, semnat de proprietarul datelor sau de reprezentantul acestuia, în care se menționează că datele pot fi utilizate în beneficiul solicitantului în relație cu autoritățile competente, cu Agenția Europeană pentru Medicamente instituită prin Regulamentul (CE) nr. 726/2004 (denumită în continuare „Agenția”) sau cu Comisia, în scopurile prezentului regulament;
29. „piață limitată” înseamnă o piață pentru unul dintre următoarele tipuri de produse medicinale:
 - (a) produse medicinale veterinare pentru tratamentul sau prevenirea bolilor care apar rar sau în zone geografice limitate;
 - (b) produse medicinale veterinare pentru alte specii de animale decât bovinele, ovinele crescute pentru carne, porcinele, găinile, câinii și pisicile;
30. „farmacovigilență” înseamnă știința și activitățile referitoare la depistarea, evaluarea, înțelegerea și prevenirea evenimentelor adverse suspectate sau a oricăror alte probleme legate de un produs medicinal;
31. „dosar standard al sistemului de farmacovigilență” înseamnă o descriere detaliată a sistemului de farmacovigilență utilizat de deținătorul autorizației de comercializare în legătură cu unul sau mai multe produse medicinale veterinare autorizate;
32. „control” înseamnă orice activitate efectuată de către o autoritate competentă pentru verificarea conformității cu prezentul regulament;
33. „prescripție veterinară” înseamnă un document eliberat de un medic veterinar pentru un produs medicinal veterinar sau pentru un medicament de uz uman în vederea utilizării acestuia la animale;
34. „perioadă de așteptare” înseamnă perioada minimă între ultima administrare a unui produs medicinal veterinar la un animal și producția de alimente de la animalul respectiv, care, în condiții normale de utilizare, este necesară pentru a se asigura că alimentele nu conțin reziduuri în cantități dăunătoare sănătății publice;
35. „introducere pe piață” înseamnă punerea la dispoziție pentru prima dată a unui produs medicinal veterinar pe întreaga piață a Uniunii sau în unul sau mai multe state membre, după caz;

▼B

36. „distribuție angro” înseamnă toate activitățile de obținere, deținere, furnizare sau export de produse medicinale veterinare, indiferent dacă scopul acestora este sau nu obținerea de profit, cu excepția vânzării cu amănuntul către public a produselor medicinale veterinare;
37. „specii acvatice” înseamnă speciile menționate la articolul 4 punctul 3 din Regulamentul (UE) 2016/429 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽³⁾;
38. „animale de la care se obțin produse alimentare” înseamnă animale de la care se obțin produse alimentare astfel cum sunt definite la articolul 2 litera (b) din Regulamentul (CE) nr. 470/2009;
39. „variație” înseamnă o modificare a condițiilor autorizației de comercializare pentru un produs medicinal veterinar, astfel cum se menționează la articolul 36;
40. „publicitate pentru produse medicinale veterinare” înseamnă realizarea oricărei forme de reprezentare în legătură cu produsele medicinale veterinare pentru a promova livrarea, distribuția, vânzarea, prescrierea sau utilizarea produselor medicinale veterinare, inclusiv punerea la dispoziție de mostre și acordarea de sponsorizări;
41. „procesul de gestionare a semnalelor” înseamnă un proces de realizare a unei supravegheri active a datelor de farmacovigilență pentru produsele medicinale veterinare pentru a analiza datele de farmacovigilență și a stabili dacă există vreo modificare a balanței beneficiu-risc a produselor medicinale veterinare în cauză, în vederea detectării riscurilor pentru sănătatea publică sau a animalelor sau pentru protecția mediului;
42. „risc potențial grav pentru sănătatea oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu” înseamnă o situație în care există o probabilitate semnificativ de mare ca un pericol grav, rezultat în urma utilizării unui produs medicinal veterinar, să afecteze sănătatea oamenilor sau cea a animalelor sau mediul;
43. „produs medicinal veterinar pentru terapii noi” înseamnă:
- (a) un produs medicinal veterinar conceput în mod special pentru terapia genică, medicina regenerativă, ingineria tisulară, terapia cu produse sanguine, fagoterapia;
 - (b) un produs medicinal veterinar derivat din nanotehnologii; sau
 - (c) orice altă terapie care este considerată o disciplină în fază incipientă de dezvoltare în domeniul medicinei veterinare;
44. „unitate epidemiologică” înseamnă o unitate epidemiologică astfel cum este definită la articolul 4 punctul 39 din Regulamentul (UE) 2016/429.

⁽³⁾ Regulamentul (UE) 2016/429 al Parlamentului European și al Consiliului din 9 martie 2016 privind bolile transmisibile ale animalelor și de modificare și de abrogare a anumitor acte din domeniul sănătății animalelor („Legea privind sănătatea animală”) (JO L 84, 31.3.2016, p. 1).



CAPITOLUL II

DISPOZIȚII GENERALE ȘI NORME PRIVIND CERERILE PENTRU AUTORIZAȚIILE DE COMERCIALIZARE

Secțiunea 1

Dispoziții generale

Articolul 5

Autorizațiile de comercializare

(1) Un produs medicinal veterinar se introduce pe piață numai în cazul în care o autoritate competentă sau Comisia, după caz, a acordat o autorizație de comercializare pentru produsul respectiv, în conformitate cu articolele 44, 47, 49, 52, 53 sau 54.

(2) O autorizație de comercializare pentru un produs medicinal veterinar este valabilă pe durată nedeterminată.

(3) Deciziile de a acorda, a respinge, a suspenda, a revoca sau a modifica o autorizație de comercializare se publică.

(4) Autorizația de comercializare a unui produs medicinal veterinar se poate acorda numai unui solicitant stabilit în Uniune. Cerința de a fi stabilit în Uniune se aplică și deținătorilor de autorizații de comercializare.

(5) O autorizație de comercializare pentru un produs medicinal veterinar destinat pentru una sau mai multe specii de animale de la care se obțin produse alimentare poate fi acordată numai în cazul în care substanța activă din punct de vedere farmacologic este permisă în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009 și cu orice alt act adoptat în temeiul acestuia pentru speciile de animale în cauză.

(6) În cazul produselor medicinale veterinare destinate animalelor deținute exclusiv ca animale de companie, cum sunt animalele de acvariu sau de iaz, peștii ornamentali, păsările ținute în colivii, porumbeii călători, animalele de terariu, rozătoarele mici, dihorii și iepurii, statele membre pot acorda scutiri de la dispozițiile prezentului articol, cu condiția ca produsele medicinale veterinare în cauză să se elibereze fără prescripție veterinară și ca în statul membru să fi fost luate toate măsurile necesare pentru a preveni utilizarea neautorizată a respectivelor produse medicinale veterinare la alte animale.

Articolul 6

Depunerea cererilor de acordare a autorizațiilor de comercializare

(1) Cererile de acordare a unor autorizații de comercializare se depun la autoritatea competentă, în cazul în care se referă la acordarea de autorizații de comercializare în conformitate cu oricare dintre următoarele proceduri:

- (a) procedura națională prevăzută la articolele 46 și 47;
- (b) procedura descentralizată prevăzută la articolele 48 și 49;
- (c) procedura de recunoaștere reciprocă prevăzută la articolele 51 și 52;
- (d) procedura de recunoaștere ulterioară prevăzută la articolul 53.

(2) Cererile de acordare a unor autorizații de comercializare se depun la Agenție, în cazul în care acestea se referă la acordarea unor autorizații de comercializare în conformitate cu procedura centralizată de acordare a acestora prevăzută la articolele 42-45.

▼B

- (3) Cererile menționate la alineatele (1) și (2) se depun în format electronic și se utilizează formatele puse la dispoziție de către Agenție.
- (4) Solicitantul este responsabil pentru exactitatea informațiilor și a documentelor transmise în legătură cu cererea sa.
- (5) În termen de 15 zile de la primirea cererii, autoritatea competentă sau Agenția, după caz, comunică solicitantului dacă au fost transmise toate informațiile și documentele necesare în conformitate cu articolul 8 și dacă cererea este validă.
- (6) În cazul în care autoritatea competentă sau Agenția, după caz, consideră că cererea este incompletă, aceasta informează solicitantul și stabilește un termen pentru transmiterea informațiilor și a documentelor lipsă. În cazul în care solicitantul nu furnizează informațiile și documentele lipsă în termenul stabilit, cererea se consideră ca fiind retrasă.
- (7) În cazul în care solicitantul nu furnizează o traducere completă a documentelor necesare în termen de șase luni de la data la care a primit informațiile menționate la articolul 49 alineatul (7), la articolul 52 alineatul (8) sau la articolul 53 alineatul (2), cererea se consideră ca fiind retrasă.

*Articolul 7***Regimul lingvistic**

- (1) Limba sau limbile folosite pentru rezumatul caracteristicilor produsului și pentru informațiile care figurează pe etichetă și pe prospect sunt, cu excepția cazului în care statul membru stabilește altfel, o limbă sau limbile oficiale ale statului membru în care produsul medicinal veterinar este pus la dispoziție pe piață.
- (2) Produsele medicinale veterinare pot fi etichetate în mai multe limbi.

*Secțiunea 2***Cerințele privind dosarul***Articolul 8***Datele care trebuie furnizate împreună cu cererea**

- (1) O cerere de acordare a unei autorizații de comercializare conține următoarele:
- (a) informațiile prevăzute în anexa I;
 - (b) documentația tehnică necesară pentru a demonstra calitatea, siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar în conformitate cu cerințele prevăzute în anexa II;
 - (c) un rezumat al dosarului standard al sistemului de farmacovigilență.
- (2) În cazul în care cererea se referă la un produs medicinal veterinar antimicrobian, se furnizează, în plus față de informațiile și documentația tehnică și rezumatul dosarului menționate la alineatul (1):

▼B

- (a) documente cu privire la riscurile directe sau indirecte pentru sănătatea publică sau a animalelor sau pentru mediu ale utilizării produsului medicinal veterinar antimicrobian la animale;
- (b) informații despre măsurile de reducere a riscurilor menite să limiteze dezvoltarea posibilei rezistențe la antimicrobiene asociată utilizării produsului medicinal veterinar.

(3) În cazul în care cererea se referă la un produs medicinal veterinar destinat animalelor de la care se obțin produse alimentare și care conține substanțe active din punct de vedere farmacologic care nu sunt permise în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009 și cu orice act adoptat în temeiul acestuia, pentru speciile de animale în cauză, pe lângă informațiile, documentația tehnică și rezumatul dosarului menționate la alineatul (1) de la prezentul articol se prezintă un document prin care se atestă că s-a depus la Agenție o cerere validă pentru stabilirea unor limite maxime de reziduuri, în conformitate cu regulamentul menționat mai sus.

(4) Alineatul (3) de la prezentul articol nu se aplică produselor medicinale veterinare destinate animalelor din specia ecvină care au fost declarate ca nefiind destinate tăierii pentru consumul uman în documentul unic de identificare pe viață menționat la articolul 114 alineatul (1) litera (c) din Regulamentul (UE) 2016/429 și în orice alte acte adoptate în temeiul acestuia, și ale căror substanțe active nu sunt permise în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009 și cu orice act adoptat în temeiul acestuia.

(5) În cazul în care cererea se referă la un produs medicinal veterinar care conține sau constă în organisme modificate genetic în sensul articolului 2 din Directiva 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului⁽⁴⁾, cererea este însoțită, în plus față de informațiile, documentația tehnică și rezumatul dosarului menționate la alineatul (1) de la prezentul articol, de:

- (a) o copie a autorizației scrise a autorităților competente pentru diseminarea deliberată în mediu a organismelor modificate genetic în scopuri de cercetare și dezvoltare, astfel cum se prevede în partea B a Directivei 2001/18/CE;
- (b) dosarul tehnic complet care conține informațiile prevăzute în anexele III și IV la Directiva 2001/18/CE;
- (c) evaluarea riscurilor pentru mediu în conformitate cu principiile enunțate în anexa II la Directiva 2001/18/CE; și
- (d) rezultatele tuturor investigațiilor efectuate în scopuri de cercetare și dezvoltare.

(6) În cazul în care cererea se depune în conformitate cu procedura națională prevăzută la articolele 46 și 47, solicitantul, în plus față de informațiile, documentația tehnică și rezumatul dosarului menționate la alineatul (1) de la prezentul articol, prezintă o declarație care să ateste că nu a depus o cerere de acordare a unei autorizații de comercializare pentru același produs medicinal veterinar în alt stat membru sau în Uniune și, dacă este cazul, că nu a fost acordată o astfel de autorizație de comercializare în alt stat membru sau în Uniune.

⁽⁴⁾ Directiva 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 12 martie 2001 privind diseminarea deliberată în mediu a organismelor modificate genetic și de abrogare a Directivei 90/220/CEE a Consiliului (JO L 106, 17.4.2001, p. 1).



Secțiunea 3

Studiile clinice

Articolul 9

Studiile clinice

- (1) Cererea de aprobare a unui studiu clinic se depune, în conformitate cu dreptul intern aplicabil, la autoritatea competentă a statului membru în care urmează să se desfășoare studiul clinic.
- (2) Aprobările studiilor clinice se acordă cu condiția ca animalele de la care se obțin produse alimentare și care sunt utilizate în studiile clinice să nu intre în lanțul alimentar, cu excepția cazului în care autoritatea competentă a stabilit o perioadă de așteptare adecvată.
- (3) Autoritatea competentă emite o decizie prin care aprobă sau respinge un studiu clinic în termen de 60 de zile de la primirea unei cereri valide.
- (4) Studiile clinice se desfășoară ținându-se seama în mod corespunzător de ghidurile internaționale privind bunele practici clinice, elaborate în cadrul Cooperării internaționale privind armonizarea cerințelor tehnice referitoare la înregistrarea produselor medicinale veterinare (VICH).
- (5) Datele rezultate din studiile clinice se transmit împreună cu cererea de acordare a unei autorizații de comercializare, în sensul cerinței de transmitere a documentației menționate la articolul 8 alineatul (1) litera (b).
- (6) Datele rezultate din studiile clinice efectuate în afara Uniunii pot fi luate în considerare pentru evaluarea unei cereri de acordare a unei autorizații de comercializare numai în cazul în care studiile respective au fost concepute, puse în aplicare și raportate în conformitate cu ghidurile internaționale privind bunele practici clinice, elaborate în cadrul VICH.

Secțiunea 4

Eticheta și prospectul

Articolul 10

Eticheta ambalajului primar al produselor medicinale veterinare

- (1) Ambalajul primar al unui produs medicinal veterinar conține următoarele informații și, sub rezerva articolului 11 alineatul (4), nu conține alte informații în afară de:
 - (a) denumirea produsului medicinal veterinar, urmată de concentrație și de forma farmaceutică;
 - (b) o listă cu substanțele active exprimate calitativ și cantitativ per unitate sau în funcție de forma de administrare pentru un anumit volum sau o anumită masă, folosind denumirile comune ale acestora;
 - (c) numărul seriei, precedat de cuvântul „Lot”;
 - (d) numele sau denumirea sau logoul deținătorului autorizației de comercializare;
 - (e) specia sau speciile-țintă;
 - (f) data expirării, în formatul: „ll/aaaa”, precedată de abrevierea „Exp.”;
 - (g) precauții speciale pentru depozitare, dacă este cazul;

▼B

- (h) calea de administrare; și
 - (i) dacă este cazul, perioada de așteptare, chiar dacă această perioadă este zero;
- (2) Informațiile menționate la alineatul (1) de la prezentul articol se prezintă cu caractere ușor lizibile și inteligibile sau sub formă de abrevieri sau pictograme comune pe întreg teritoriul Uniunii, astfel cum acestea figurează pe listă în conformitate cu articolul 17 alineatul (2).
- (3) Fără a aduce atingere alineatului (1), un stat membru poate decide ca, pe ambalajul primar al unui produs medicinal veterinar pus la dispoziție pe teritoriul său, să se adauge un cod de identificare la informațiile prevăzute la alineatul (1).

*Articolul 11***Eticheta ambalajului secundar al produselor medicinale veterinare**

- (1) Ambalajul secundar al unui produs medicinal veterinar conține exclusiv următoarele informații:
- (a) informațiile menționate la articolul 10 alineatul (1);
 - (b) conținutul în masă, volum sau număr de unități de ambalaj primar al produsului medicinal veterinar;
 - (c) o atenționare că produsul medicinal veterinar nu se lasă la îndemâna copiilor;
 - (d) o atenționare că produsul medicinal veterinar este „numai pentru uz veterinar”;
 - (e) fără a aduce atingere articolului 14 alineatul (4), o recomandare de a se citi prospectul;
 - (f) în cazul produselor medicinale veterinare homeopate, mențiunea „produs medicinal veterinar homeopat”;
 - (g) în cazul produselor medicinale veterinare care se eliberează fără prescripție veterinară, indicația sau indicațiile;
 - (h) numărul autorizației de comercializare.
- (2) Un stat membru poate decide ca, pe ambalajul secundar al unui produs medicinal veterinar pus la dispoziție pe teritoriul său, să se adauge un cod de identificare la informațiile prevăzute la alineatul (1). Un astfel de cod poate fi utilizat pentru a înlocui numărul autorizației de comercializare menționat la alineatul (1) litera (h).

(3) Informațiile menționate la alineatul (1) de la prezentul articol se prezintă cu caractere ușor lizibile și inteligibile sau sub formă de abrevieri sau pictograme comune pe întreg teritoriul Uniunii, astfel cum acestea figurează pe listă în conformitate cu articolul 17 alineatul (2).

(4) În cazul în care nu există ambalaj secundar, toate informațiile menționate la alineatele (1) și (2) trebuie să apară pe ambalajul primar.

*Articolul 12***Eticheta unităților mici de ambalaj primar ale produselor medicinale veterinare**

(1) Prin derogare de la articolul 10, unitățile de ambalaj primar care sunt prea mici pentru a include într-o formă lizibilă informațiile menționate la articolul respectiv conțin următoarele informații și nu conțin alte informații în afară de:

- (a) denumirea produsului medicinal veterinar;

▼B

- (b) informațiile cantitative privind substanțele active;
 - (c) numărul seriei, precedat de cuvântul „Lot”;
 - (d) data expirării, în formatul: „ll/aaaa”, precedată de abrevierea „Exp.”.
- (2) Unitățile de ambalaj primar menționate la alineatul (1) de la prezentul articol dispun de un ambalaj secundar care conține informațiile prevăzute la articolul 11 alineatele (1), (2) și (3).

*Articolul 13***Informații suplimentare pe ambalajul primar sau pe ambalajul secundar al produselor medicinale veterinare**

Prin derogare de la articolul 10 alineatul (1), articolul 11 alineatul (1) și articolul 12 alineatul (1), statele membre pot, pe teritoriul propriu și la cererea solicitantului, să permită solicitantului respectiv să includă pe ambalajul primar sau pe ambalajul secundar al unui produs medicinal veterinar informații suplimentare utile, compatibile cu rezumatul caracteristicilor produsului și care nu reprezintă o formă de publicitate pentru un produs medicinal veterinar.

*Articolul 14***Prospectul produselor medicinale veterinare**

- (1) Deținătorul autorizației de comercializare pune la dispoziție, pentru fiecare produs medicinal veterinar, un prospect. Prospectul respectiv conține cel puțin următoarele informații:
- (a) numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social al deținătorului autorizației de comercializare și al producătorului și, dacă este cazul, numele reprezentantului deținătorului autorizației de comercializare;
 - (b) denumirea produsului medicinal veterinar, urmată de concentrație și de forma farmaceutică;
 - (c) compoziția calitativă și cantitativă a substanței sau a substanțelor active;
 - (d) specia sau speciile-țintă, doza pentru fiecare specie, metoda și calea de administrare și, dacă este necesar, recomandări privind administrarea corectă;
 - (e) indicații terapeutice;
 - (f) contraindicațiile și evenimentele adverse;
 - (g) dacă este cazul, perioada de așteptare, chiar dacă această perioadă este zero;
 - (h) precauții speciale pentru depozitare, dacă este cazul;
 - (i) informațiile esențiale pentru siguranță sau pentru protecția sănătății, inclusiv orice măsuri speciale de precauție referitoare la utilizare și orice alte atenționări;
 - (j) informații referitoare la sistemele de colectare menționate la articolul 117 aplicabile pentru produsul medicinal veterinar în cauză;
 - (k) numărul autorizației de comercializare;
 - (l) detalii de contact ale deținătorului autorizației de comercializare sau ale reprezentantului acestuia, după caz, pentru raportarea evenimentelor adverse suspectate;
 - (m) clasificarea produsului medicinal veterinar, astfel cum se menționează la articolul 34.

▼B

(2) Prospectul poate include informații suplimentare privind distribuția, deținerea sau orice măsuri de precauție necesare în conformitate cu autorizația de comercializare, cu condiția ca informațiile să nu aibă caracter publicitar. Aceste informații suplimentare se prezintă în prospect separate în mod clar de informațiile menționate la alineatul (1).

(3) Prospectul trebuie redactat și conceput pentru a fi clar și ușor de citit și de înțeles, în termeni inteligibili pentru publicul larg. Statele membre pot decide dacă prospectul se pune la dispoziție pe suport de hârtie sau în format electronic sau în ambele formate.

(4) Prin derogare de la articolul 1, informațiile necesare în conformitate cu prezentul articol pot, alternativ, să fie furnizate pe ambalajul produsului medicinal veterinar.

*Articolul 15***Cerințe generale privind informațiile despre produs**

Informațiile enumerate la articolele 10-14 trebuie să fie conforme cu rezumatul caracteristicilor produsului, astfel cum se prevede la articolul 35.

*Articolul 16***Prospectul produselor medicinale veterinare homeopate înregistrate**

Prin derogare de la articolul 14 alineatul (1), prospectul pentru produsele medicinale veterinare homeopate înregistrate în conformitate cu articolul 86 conține cel puțin următoarele informații:

- (a) denumirea științifică a sușei sau sușelor homeopate, urmată/urmate de gradul de diluție, utilizând simbolurile din Farmacopeea europeană sau, în absența acestora, simbolurile din farmacopeile utilizate în mod oficial în statele membre;
- (b) numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social ale titularului înregistrării și, dacă este cazul, ale producătorului;
- (c) modul de administrare și, dacă este cazul, calea de administrare;
- (d) forma farmaceutică;
- (e) precauțiile speciale pentru depozitare, dacă este cazul;
- (f) specia sau speciile-țintă și, după caz, doza pentru fiecare dintre aceste specii;
- (g) o atenționare specială, în cazul în care este necesar pentru produsul medicinal veterinar homeopat;
- (h) numărul de înregistrare;
- (i) perioada de așteptare, dacă este cazul;
- (j) mențiunea „produs medicinal veterinar homeopat”.

▼B*Articolul 17***Competențe de executare în ceea ce privește prezenta secțiune**

- (1) Atunci când este necesar, Comisia stabilește, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, norme uniforme privind codul de identificare menționat la articolul 10 alineatul (3) și la articolul 11 alineatul (2). Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).
- (2) Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, adoptă o listă de abrevieri și pictograme comune pe întreg teritoriul Uniunii pentru a fi utilizate în scopul articolului 10 alineatul (2) și al articolului 11 alineatul (3). Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).
- (3) Comisia stabilește, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, norme uniforme privind dimensiunea unităților mici de ambalaj primar menționate la articolul 12. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).

*Secțiunea 5***Cerințe specifice privind produsele medicinale veterinare generice, hibride și cele care conțin substanțe active în combinație și pentru cererile bazate pe consimțământul informat și pe date bibliografice***Articolul 18***Produsele medicinale veterinare generice**

- (1) Prin derogare de la articolul 8 alineatul (1) litera (b), nu este obligatoriu ca o cerere de acordare a unei autorizații de comercializare pentru un produs medicinal veterinar generic să conțină documentația privind siguranța și eficacitatea în cazul în care sunt îndeplinite toate condițiile următoare:
- (a) studiile de biodisponibilitate au demonstrat bioechivalența produsului medicinal veterinar generic cu produsul medicinal veterinar de referință sau se prezintă o justificare a motivului pentru care nu au fost efectuate astfel de studii;
- (b) cererea îndeplinește cerințele prevăzute în anexa II;
- (c) solicitantul demonstrează că cererea se referă la un produs medicinal veterinar generic aferent unui produs medicinal veterinar de referință pentru care perioada de protecție a documentației tehnice stabilită la articolele 39 și 40 a expirat sau urmează să expire în mai puțin de doi ani.
- (2) În cazul în care substanța activă a unui produs medicinal veterinar generic constă în săruri, esteri, eteri, izomeri și amestecuri de izomeri, complecși sau derivați diferiți de substanța activă utilizată în produsul medicinal veterinar de referință, aceasta se consideră a fi aceeași substanță activă ca și cea utilizată în produsul medicinal veterinar de referință, cu excepția cazului în care diferă în mod semnificativ în ceea ce privește proprietățile privind siguranța sau eficacitatea. În cazul în

▼B

care diferă în mod semnificativ în ceea ce privește astfel de proprietăți, solicitantul furnizează informații suplimentare pentru a demonstra siguranța sau eficacitatea diferitelor săruri, esteri sau derivați ai substanței active autorizate din produsul medicinal veterinar de referință.

(3) În cazul în care sunt prezentate mai multe forme farmaceutice orale cu eliberare imediată ale unui produs medicinal veterinar generic, acestea sunt considerate a reprezenta aceeași formă farmaceutică.

(4) În cazul în care produsul medicinal veterinar de referință nu este autorizat în statul membru în care se depune cererea pentru produsul medicinal veterinar generic sau în cazul în care cererea este depusă în conformitate cu articolul 42 alineatul (4) iar produsul medicinal veterinar de referință este autorizat într-un stat membru, solicitantul indică în cererea sa statul membru în care a fost autorizat produsul medicinal veterinar de referință.

(5) Autoritatea competentă sau Agenția, după caz, poate solicita informații cu privire la produsul medicinal veterinar de referință de la autoritatea competentă a statului membru în care acesta este autorizat. Informațiile se transmit solicitantului în termen de 30 de zile de la primirea cererii.

(6) Rezumatul caracteristicilor produsului pentru produsul medicinal veterinar generic trebuie să fie, în esență, similar cu cel al produsului medicinal veterinar de referință. Totuși, această cerință nu se aplică părților din rezumatul caracteristicilor produsului pentru produsul medicinal veterinar de referință referitoare la indicații sau forme farmaceutice care sunt încă protejate prin legislația privind brevetele la data la care este autorizat produsul medicinal veterinar generic.

(7) O autoritate competentă sau Agenția, după caz, poate cere solicitantului să furnizeze date privind siguranța referitoare la riscurile potențiale pentru mediu prezentate de produsul medicinal veterinar generic, în cazul în care autorizația de comercializare pentru produsul medicinal veterinar de referință a fost acordată înainte de 1 octombrie 2005.

*Articolul 19***Produse medicinale veterinare hibride**

(1) Prin derogare de la articolul 18 alineatul (1), rezultatele studiilor preclinice sau ale studiilor clinice adecvate sunt necesare în cazul în care produsul medicinal veterinar nu îndeplinește toate caracteristicile unui produs medicinal veterinar generic pentru unul sau mai multe dintre următoarele motive:

▼B

- (a) există modificări în ceea ce privește substanța sau substanțele active, indicațiile terapeutice, concentrația, forma farmaceutică sau calea de administrare a produsului medicinal veterinar generic față de produsul medicinal veterinar de referință;
 - (b) studiile de biodisponibilitate nu pot fi utilizate pentru a demonstra bioechivalența cu produsul medicinal veterinar de referință; sau
 - (c) există diferențe legate de sușele sau de procesele de fabricație între produsul medicinal veterinar biologic și produsul medicinal veterinar biologic de referință.
- (2) Studiile preclinice sau studiile clinice pentru un produs medicinal veterinar hibrid pot fi efectuate cu serii ale produsului medicinal veterinar de referință autorizat în Uniune sau într-o țară terță.

Solicitantul demonstrează că produsul medicinal veterinar de referință autorizat într-o țară terță a fost autorizat în conformitate cu cerințe echivalente celor stabilite în Uniune pentru produsul medicinal veterinar de referință și că sunt similare într-o atât de mare măsură încât se pot substitui reciproc în studiile clinice.

*Articolul 20***Produsele medicinale veterinare care conțin substanțe active în combinație**

Prin derogare de la articolul 8 alineatul (1) litera (b), în cazul produselor medicinale veterinare care conțin substanțe active utilizate în compoziția produselor medicinale veterinare autorizate, nu este obligatoriu să se furnizeze date privind siguranța și eficacitatea fiecărei substanțe active individuale.

*Articolul 21***Cererea bazată pe consimțământul informat**

Prin derogare de la articolul 8 alineatul (1) litera (b), solicitantul unei autorizații de comercializare pentru un produs medicinal veterinar nu are obligația să furnizeze documentația tehnică privind calitatea, siguranța și eficacitatea în cazul în care respectivul solicitant demonstrează, printr-o scrisoare de acces, că poate să utilizeze astfel de documente depuse cu privire la produsul medicinal veterinar deja autorizat.

*Articolul 22***Cererea bazată pe date bibliografice**

(1) Prin derogare de la articolul 8 alineatul (1) litera (b), solicitantul nu are obligația să furnizeze documentația privind siguranța și eficacitatea în cazul în care acesta demonstrează că substanțele active ale produsului medicinal veterinar au o utilizare bine stabilită în domeniul veterinar în Uniune de cel puțin 10 ani, că eficacitatea lor este documentată și că acestea prezintă un nivel acceptabil de siguranță.

(2) Cererea îndeplinește cerințele din anexa II.



Secțiunea 6

Autorizațiile de comercializare pentru o piață limitată și în circumstanțe excepționale

Articolul 23

Cererile pentru piețe limitate

(1) Prin derogare de la articolul 8 alineatul (1) litera (b), solicitantul nu are obligația de a prezenta documentația completă privind siguranța sau eficacitatea, necesară în conformitate cu anexa II, în cazul în care sunt îndeplinite cumulativ următoarele condiții:

- (a) beneficiul pentru sănătatea animalelor sau pentru sănătatea publică generat de disponibilitatea pe piață a produsului medicinal veterinar depășește riscul inerent faptului că nu au fost furnizate anumite documente;
- (b) solicitantul prezintă dovada că produsul medicinal veterinar este destinat pentru o piață limitată.

(2) În cazul în care s-a acordat o autorizație de comercializare pentru un produs medicinal veterinar în conformitate cu prezentul articol, rezumatul caracteristicilor produsului menționează în mod clar că s-a efectuat doar o evaluare limitată a siguranței sau a eficacității din cauza datelor incomplete referitoare la siguranță sau la eficacitate.

Articolul 24

Valabilitatea autorizației de comercializare pentru o piață limitată și procedura de reexaminare a acesteia

(1) Prin derogare de la articolul 5 alineatul (2), o autorizație de comercializare pentru o piață limitată este valabilă pentru o perioadă de cinci ani.

(2) Înainte de expirarea perioadei de valabilitate de cinci ani menționate la alineatul (1) din prezentul articol, autorizațiile de comercializare acordate pentru o piață limitată în conformitate cu articolul 23 se reexaminează pe baza unei cereri din partea deținătorului respectivei autorizații de comercializare. Această cerere include o evaluare actualizată a raportului între beneficii și riscuri.

(3) Deținătorul unei autorizații de comercializare pentru o piață limitată depune o cerere de reexaminare la autoritatea competentă care a acordat autorizația sau la Agenție, după caz, cu cel puțin șase luni înainte de expirarea perioadei de valabilitate de cinci ani menționate la alineatul (1) din prezentul articol. Cererea de reexaminare se limitează la demonstrarea faptului că sunt îndeplinite în continuare condițiile menționate la articolul 23 alineatul (1).

(4) Atunci când se depune o cerere de reexaminare, autorizația de comercializare pentru o piață limitată rămâne valabilă până la adoptarea unei decizii de către autoritatea competentă sau, după caz, de către Comisie.

(5) Autoritatea competentă sau Agenția, după caz, evaluează cererile de reexaminare și de prelungire a valabilității autorizației de comercializare.

Pe baza acestei evaluări, dacă balanța beneficiu-risc rămâne favorabilă, autoritatea competentă sau Comisia, după caz, prelungeste valabilitatea autorizației de comercializare cu perioade suplimentare de cinci ani.

▼B

(6) Autoritatea competentă sau Comisia, după caz, poate acorda în orice moment o autorizație de comercializare valabilă pe durată nedeterminată pentru un produs medicinal veterinar autorizat pentru o piață limitată, cu condiția ca deținătorul autorizației de comercializare pentru o piață limitată să furnizeze datele care lipsesc referitoare la siguranță sau eficacitate menționate la articolul 23 alineatul (1).

*Articolul 25***Cererile în circumstanțe excepționale**

Prin derogare de la articolul 8 alineatul (1) litera (b), în circumstanțe excepționale legate de sănătatea animalelor sau de sănătatea publică, un solicitant poate depune o cerere care nu îndeplinește toate cerințele de la litera respectivă, dacă beneficiile pentru sănătatea animalelor sau pentru sănătatea publică generate de disponibilitatea imediată pe piață a produsului medicinal veterinar în cauză depășesc riscul inerent faptului că nu au fost furnizate anumite documente privind calitatea, siguranța sau eficacitatea. În acest caz, solicitantul trebuie să demonstreze că, din motive obiective și verificabile, nu pot fi furnizate anumite documente privind calitatea, siguranța sau eficacitatea, necesare în conformitate cu anexa II.

*Articolul 26***Condițiile autorizației de comercializare în circumstanțe excepționale**

(1) În circumstanțele excepționale menționate la articolul 25, o autorizație de comercializare poate fi acordată sub rezerva îndeplinirii de către deținătorul autorizației de comercializare a uneia sau mai multora din următoarele cerințe:

- (a) cerința de a introduce unele condiții sau restricții, în special cu privire la siguranța produsului medicinal veterinar;
- (b) cerința de a notifica către autoritățile competente sau Agenție, după caz, oricare eveniment advers legat de utilizarea produsului medicinal veterinar;
- (c) cerința de a efectua studii postautorizare.

(2) În cazul în care s-a acordat o autorizație de comercializare pentru un produs medicinal veterinar în conformitate cu prezentul articol, rezumatul caracteristicilor produsului menționează în mod clar că s-a efectuat doar o evaluare limitată a calității, siguranței sau a eficacității din cauza datelor incomplete referitoare la calitate, siguranță sau la eficacitate.

*Articolul 27***Valabilitatea autorizației de comercializare în circumstanțe excepționale și procedura de reexaminare a acesteia**

(1) Prin derogare de la articolul 5 alineatul (2), o autorizație de comercializare în circumstanțe excepționale este valabilă pentru o perioadă de un an.

(2) Înainte de expirarea perioadei de valabilitate de un an menționate la alineatul (1) din prezentul articol, autorizațiile de comercializare acordate în conformitate cu articolele 25 și 26 se reexaminează la cererea deținătorului respectivei autorizații de comercializare. Cererea respectivă include o evaluare actualizată a raportului între beneficii și riscuri.

▼B

(3) Deținătorul unei autorizații de comercializare în circumstanțe excepționale depune o cerere de reexaminare la autoritatea competentă care a acordat autorizația sau la Agenție, după caz, cu cel puțin trei luni înainte de expirarea perioadei de valabilitate de un an menționate la alineatul (1). Cererea de reexaminare demonstrează faptul că sunt menținute circumstanțele excepționale referitoare la sănătatea animalelor sau la sănătatea publică.

(4) Atunci când se depune o cerere de reexaminare, autorizația de comercializare rămâne valabilă până la adoptarea unei decizii de către autoritatea competentă sau de către Comisie, după caz.

(5) Autoritatea competentă sau Agenția, după caz, evaluează cererea.

Pe baza acestei evaluări, dacă balanța beneficiu-risc rămâne favorabilă, autoritatea competentă sau Comisia, după caz, prelungeste perioada de valabilitate a autorizației de comercializare cu un an.

(6) Autoritatea competentă sau Comisia, după caz, poate acorda în orice moment o autorizație de comercializare valabilă pe durată nedeterminată pentru un produs medicinal veterinar autorizat în conformitate cu articolele 25 și 26, cu condiția ca deținătorul autorizației de comercializare să furnizeze datele care lipsesc referitoare la calitate, siguranță sau eficacitate menționate la articolul 25.

Secțiunea 7

Analizarea cererilor și temeiul acordării autorizațiilor de comercializare

Articolul 28

Analizarea cererilor

(1) Autoritatea competentă sau Agenția, după caz, oricărui i-a fost adresată cererea în conformitate cu articolul 6:

- (a) verifică dacă datele furnizate respectă cerințele prevăzute la articolul 8;
- (b) evaluează produsul medicinal veterinar din perspectiva documentației furnizate cu privire la calitate, siguranță și eficacitate;
- (c) formulează o concluzie cu privire la balanța beneficiu-risc a produsului medicinal veterinar.

(2) În timpul procesului de analizare a cererilor de acordare a autorizațiilor de comercializare pentru produse medicinale veterinare care conțin sau constau în organisme modificate genetic, astfel cum se menționează la articolul 8 alineatul (5) din prezentul regulament, Agenția se consultă cu organismele instituite de Uniune sau de statele membre în conformitate cu Directiva 2001/18/CE.



Articolul 29

Cereri adresate laboratoarelor în cursul examinării cererilor

(1) Autoritatea competentă sau Agenția, după caz, care examinează cererea, poate cere unui solicitant să furnizeze laboratorului de referință al Uniunii Europene, unui laborator oficial pentru controlul produselor medicinale sau unui laborator desemnat în acest scop de un stat membru, eșantioane care sunt necesare pentru:

- (a) a testa produsul medicinal veterinar, materialele de start ale acestuia și, dacă este necesar, produsele intermediare sau alte materiale constitutive în scopul de a se asigura că sunt satisfăcătoare metodele de control utilizate de producător, descrise în documentele aferente cererii;
- (b) a verifica dacă, în cazul produselor medicinale veterinare destinate animalelor de la care se obțin produse alimentare, metoda de analiză propusă de solicitant pentru efectuarea testelor de eliminare a reziduurilor este satisfăcătoare și adecvată pentru a detecta prezența reziduurilor, în special cele care depășesc limita maximă de reziduuri pentru substanța activă din punct de vedere farmacologic stabilită de către Comisie în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009 și în vederea efectuării controalelor oficiale ale animalelor și ale produselor de origine animală, în conformitate cu Regulamentul (UE) 2017/625.

(2) Termenele prevăzute la articolele 44, 47, 49, 52 și 53 se suspendă până când sunt furnizate eșantioanele solicitate în conformitate cu alineatul (1) din prezentul articol.

Articolul 30

Informații cu privire la producătorii din țările terțe

Autoritatea competentă sau Agenția, după caz, oricând i-a fost adresată cererea în conformitate cu articolul 6 verifică, prin procedura prevăzută la articolele 88, 89 și 90, că producătorii de produse medicinale veterinare din țări terțe sunt în măsură să fabrice produsul medicinal veterinar în cauză sau să efectueze teste de control în conformitate cu metodele descrise în documentația depusă în sprijinul cererii, în conformitate cu articolul 8 alineatul (1). O autoritate competentă sau Agenția, după caz, poate solicita autorității relevante să prezinte informații care dovedesc că producătorii de produse medicinale veterinare sunt în măsură să desfășoare activitățile menționate la prezentul articol.

Articolul 31

Informații suplimentare din partea solicitantului

Autoritatea competentă sau Agenția, după caz, oricând i-a fost adresată cererea în conformitate cu articolul 6, informează solicitantul dacă documentele depuse în sprijinul cererii sunt insuficiente. Autoritatea competentă sau Agenția, după caz, cere solicitantului să furnizeze informații suplimentare într-un termen stabilit. În acest caz, termenele prevăzute la articolele 44, 47, 49, 52 și 53 se suspendă până la prezentarea informațiilor suplimentare.



Articolul 32

Retragerea cererilor

(1) Un solicitant își poate retrage cererea de acordare a unei autorizații de comercializare depusă la o autoritate competentă sau la Agenție, după caz, în orice moment înainte de adoptarea deciziei menționate la articolele 44, 47, 49, 52 sau 53.

(2) În cazul în care un solicitant își retrage cererea de acordare a unei autorizații de comercializare depusă la o autoritate competentă sau la Agenție, după caz, înainte de finalizarea examinării cererii în conformitate cu articolul 28, solicitantul comunică motivele retragerii autorizației competente sau Agenției, după caz, oricând i-a fost adresată cererea în conformitate cu articolul 6.

(3) Autoritatea competentă sau Agenția, după caz, face publică informația că cererea a fost retrasă, împreună cu raportul sau, după caz, cu avizul, dacă acesta a fost deja elaborat, după eliminarea tuturor informațiilor comerciale confidențiale.

Articolul 33

Rezultatul evaluării

(1) Autoritatea competentă sau Agenția, după caz, analizând cererea în conformitate cu articolul 28, pregătește un raport de evaluare sau un aviz. În cazul unei evaluări favorabile, raportul de evaluare sau avizul respectiv include următoarele:

- (a) un rezumat al caracteristicilor produsului care conține informațiile prevăzute la articolul 35;
- (b) detalii cu privire la orice condiții sau restricții care trebuie impuse în ceea ce privește punerea la dispoziție sau utilizarea sigură și eficace a produsului medicinal veterinar în cauză, inclusiv clasificarea produsului medicinal veterinar în conformitate cu articolul 34;
- (c) textul etichetei și al prospectului menționat la articolele 10-14.

(2) În cazul unei evaluări nefavorabile, raportul de evaluare sau avizul menționat la alineatul (1) conține motivarea concluziilor sale.

Articolul 34

Clasificarea produselor medicinale veterinare

(1) Autoritatea competentă sau Comisia, după caz, care acordă o autorizație de comercializare astfel cum se menționează la articolul 5 alineatul (1), clasifică următoarele produse medicinale veterinare ca eliberându-se numai pe bază de prescripție veterinară:

- (a) produsele medicinale veterinare care conțin stupefiante sau substanțe psihotrope sau substanțe utilizate frecvent la fabricarea ilicită a acestor stupefiante sau substanțe, inclusiv cele reglementate prin Convenția unică a Organizației Națiunilor Unite privind stupefiantele din 1961, astfel cum a fost modificată prin Protocolul din 1972, prin Convenția Organizației Națiunilor Unite privind substanțele psihotrope din 1971, prin Convenția Organizației Națiunilor Unite împotriva traficului ilicit de stupefiante și substanțe psihotrope din 1988, sau prin legislația Uniunii privind precursorii de droguri;

▼B

- (b) produsele medicinale veterinare destinate animalelor de la care se obțin produse alimentare;
- (c) produsele medicinale veterinare antimicrobiene;
- (d) produsele medicinale veterinare destinate tratării proceselor patologice care necesită un diagnostic prealabil precis sau a căror utilizare poate avea efecte care împiedică sau interferează cu măsuri ulterioare diagnostice sau terapeutice;
- (e) produsele medicinale veterinare utilizate la eutanasierea animalelor;
- (f) produsele medicinale veterinare care conțin o substanță activă care a fost autorizată în Uniune de mai puțin de cinci ani;
- (g) produsele medicinale veterinare imunologice;
- (h) fără a aduce atingere Directivei 96/22/CE a Consiliului⁽⁵⁾, produsele medicinale veterinare care conțin substanțe active cu acțiune hormonală sau tireostatică sau substanțe beta-agoniste.

(2) În pofida alineatului (1) de la prezentul articol, autoritatea competentă sau Comisia, după caz, poate clasifica un produs medicinal veterinar ca eliberându-se numai pe bază de prescripție veterinară în cazul în care este clasificat ca stupefiant, în conformitate cu dreptul intern sau în cazul în care rezumatul caracteristicilor produsului menționat la articolul 35 cuprinde măsuri de precauție speciale.

(3) Prin derogare de la alineatul (1), autoritatea competentă sau Comisia, după caz, poate, cu excepția produselor medicinale veterinare menționate la alineatul (1) literele (a), (c), (e) și (h), să clasifice un produs medicinal veterinar ca eliberându-se fără o prescripție veterinară în cazul în care sunt îndeplinite cumulativ următoarele condiții:

- (a) administrarea produsului medicinal veterinar se limitează la forme farmaceutice care nu necesită cunoștințe sau calificare speciale pentru utilizarea produselor;
- (b) produsul medicinal veterinar nu prezintă niciun risc direct sau indirect, chiar dacă este administrat în mod incorect animalului sau animalelor tratate sau altor animale, pentru persoana care îl administrează sau pentru mediu;
- (c) rezumatul caracteristicilor produsului aferent produsului medicinal veterinar nu conține atenționări privind posibile evenimente adverse grave care decurg din utilizarea corectă a acestuia;
- (d) nici produsul medicinal veterinar și nici orice alt produs care conține aceeași substanță activă nu au făcut anterior obiectul unei raportări frecvente privind evenimente adverse;
- (e) rezumatul caracteristicilor produsului nu menționează contraindicații privind utilizarea respectivului produs în combinație cu alte produse medicinale veterinare utilizate în mod obișnuit fără prescripție;

⁽⁵⁾ Directiva 96/22/CE a Consiliului din 29 aprilie 1996 privind interzicerea utilizării anumitor substanțe cu efect hormonal sau tireostatic și a substanțelor β-agoniste în creșterea animalelor și de abrogare a Directivelor 81/602/CEE, 88/146/CEE și 88/299/CEE (JO L 125, 23.5.1996, p. 3).

▼B

- (f) nu există niciun risc pentru sănătatea publică în ceea ce privește reziduurile din alimentele obținute de la animalele tratate, inclusiv în cazul în care produsul medicinal veterinar este utilizat în mod incorect;
- (g) nu există niciun risc pentru sănătatea publică sau a animalelor în ceea ce privește dezvoltarea rezistenței la substanțe, inclusiv în cazul în care produsul medicinal veterinar care conține substanțele respective este utilizat în mod incorect.

*Articolul 35***Rezumatul caracteristicilor produsului**

(1) Rezumatul caracteristicilor produsului, menționat la articolul 33 alineatul (1) litera (a), conține următoarele informații, în ordinea indicată mai jos:

- (a) denumirea produsului medicinal veterinar, urmată de concentrație și de forma farmaceutică și, dacă este cazul, o listă a denumirilor produsului medicinal veterinar autorizate în state membre diferite;
- (b) compoziția calitativă și cantitativă a substanței sau a substanțelor active și compoziția calitativă a excipienților și a altor constituenți, cu menționarea denumirii comune a acestora sau a descrierii lor chimice și a compoziției lor cantitative, în cazul în care această informație este esențială pentru administrarea corespunzătoare a produsului medicinal veterinar;
- (c) informații clinice:
 - (i) specia sau speciile-țintă;
 - (ii) indicații terapeutice, pentru fiecare specie-țintă;
 - (iii) contraindicații;
 - (iv) atenționări speciale;
 - (v) precauții speciale la utilizare, printre care, mai ales, precauții speciale pentru utilizarea sigură la specia sau speciile-țintă, precauții speciale care trebuie luate de către persoana care administrează animalelor produsul medicinal veterinar și precauții speciale pentru protecția mediului;
 - (vi) frecvența și gravitatea evenimentelor adverse;
 - (vii) utilizarea în timpul gestației, a lactației sau a ouatului;
 - (viii) interacțiunea cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune;
 - (ix) calea de administrare și doza;
 - (x) simptomele în caz de supradoză și, dacă este cazul, procedurile de urgență și antidoturile în caz de supradoză;
 - (xi) restricții speciale pentru utilizare;

▼B

- (xii) condiții speciale de utilizare, inclusiv restricții privind utilizarea produselor medicinale veterinare antimicrobiene și antiparazitare, pentru a se limita riscul de dezvoltare a rezistenței;
 - (xiii) dacă este cazul, perioadele de așteptare, chiar dacă aceste perioade sunt zero;
- (d) informații farmacologice:
- (i) Cod de clasificare anatomică, terapeutică și chimică veterinară (denumit în continuare „codul ATC vet”);
 - (ii) farmacodinamie;
 - (iii) farmacocinetică.
- În cazul unui produs medicinal veterinar imunologic, în loc de punctele (i), (ii) și (iii), informații imunologice;
- (e) particularități farmaceutice:
- (i) incompatibilități majore;
 - (ii) termenul de valabilitate, dacă este cazul după reconstituirea produsului medicinal sau după ce ambalajul primar a fost deschis pentru prima dată;
 - (iii) precauții speciale pentru depozitare;
 - (iv) natura și compoziția ambalajului primar;
 - (v) cerința de utilizare a sistemelor de returnare a produselor medicinale veterinare pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse și, dacă este cazul, precauții suplimentare privind eliminarea deșeurilor periculoase provenite de la produse medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse;
- (f) denumirea deținătorului autorizației de comercializare;
- (g) numărul sau numerele autorizației de comercializare;
- (h) data primei autorizații de comercializare;
- (i) data ultimei revizuirii a rezumatului caracteristicilor produsului;
- (j) dacă este cazul, pentru produsele medicinale veterinare menționate la articolul 23 sau 25, mențiunea
- (i) „autorizație de comercializare acordată pentru o piață limitată și, prin urmare, evaluare bazată pe cerințe adaptate privind documentația”; sau
 - (ii) „autorizație de comercializare acordată în circumstanțe excepționale și, prin urmare, evaluare bazată pe cerințe adaptate privind documentația”;
- (k) informații referitoare la sistemele de colectare menționate la articolul 117 aplicabile pentru produsul medicinal veterinar în cauză;
- (l) clasificarea produsului medicinal veterinar, astfel cum se menționează la articolul 34, pentru fiecare stat membru în care este autorizat.

▼B

(2) În cazul produselor medicinale veterinare generice, se pot omite din rezumatul caracteristicilor produsului pentru produsul medicinal veterinar de referință părțile care se referă la indicații sau la forme farmaceutice care sunt protejate prin legislația privind brevetele într-un stat membru la data introducerii pe piață a produsului medicinal veterinar generic.

*Articolul 36***Deciziile de acordare a autorizațiilor de comercializare**

(1) Deciziile de acordare a autorizațiilor de comercializare menționate la articolul 5 alineatul (1) se iau pe baza documentelor întocmite în conformitate cu articolul 33 alineatul (1) și precizează toate condițiile aplicabile introducerii pe piață a produsului medicinal veterinar și rezumatul caracteristicilor produsului (denumite în continuare „condițiile autorizației de comercializare”).

(2) În cazul în care cererea se referă la un produs medicinal veterinar antimicrobian, autoritatea competentă sau Comisia, după caz, poate solicita deținătorului autorizației de comercializare să efectueze studii postautorizare pentru a se asigura că balanța beneficiu-risc rămâne favorabilă, având în vedere dezvoltarea potențială a rezistenței la antimicrobiene.

*Articolul 37***Deciziile de respingere a autorizațiilor de comercializare**

(1) Deciziile de respingere a autorizațiilor de comercializare menționate la articolul 5 alineatul (1) se iau pe baza documentelor întocmite în conformitate cu articolul 33 alineatul (1) și trebuie să fie justificate în mod corespunzător și să includă motivele respingerii.

(2) Acordarea unei autorizații de comercializare se respinge dacă sunt întrunite oricare dintre următoarele condiții:

- (a) cererea nu respectă prezentul capitol;
- (b) balanța beneficiu-risc a produsului medicinal veterinar este nefavorabilă;
- (c) solicitantul nu a furnizat suficiente informații cu privire la calitatea, siguranța sau eficacitatea produsului medicinal veterinar;
- (d) produsul medicinal veterinar este un produs medicinal veterinar antimicrobian prezentat pentru a fi utilizat în scopul optimizării randamentului pentru a promova creșterea sau pentru a spori producția animalelor;
- (e) perioada de așteptare propusă nu este suficient de lungă pentru a asigura siguranța alimentară sau nu este justificată suficient;
- (f) riscul pentru sănătatea publică în cazul dezvoltării rezistenței la antimicrobiene sau la substanțe antiparazitare depășește beneficiile produsului medicinal veterinar pentru sănătatea animalelor;

▼B

- (g) solicitantul nu a furnizat dovezi suficiente cu privire la eficacitatea în ceea ce privește specia sau speciile-țintă;
 - (h) compoziția calitativă sau cantitativă a produsului medicinal veterinar nu este cea declarată în cerere;
 - (i) riscurile pentru sănătatea publică sau cea a animalelor sau pentru mediu nu sunt abordate suficient; sau
 - (j) substanța activă din produsul medicinal veterinar îndeplinește criteriile pentru a fi considerată drept persistentă, bioacumulativă și toxică sau foarte persistentă și foarte bioacumulativă, iar produsul medicinal veterinar este destinat pentru a fi utilizat la animalele de la care se obțin produse alimentare, cu excepția cazului în care se demonstrează că substanța activă este esențială pentru prevenirea sau controlul unui risc grav pentru sănătatea animală.
- (3) Acordarea unei autorizații de comercializare pentru un produs medicinal veterinar antimicrobian se respinge în cazul în care substanța antimicrobiană este rezervată pentru tratamentul anumitor infecții la oameni, astfel cum se prevede la alineatul (5).
- (4) Comisia adoptă acte delegate în conformitate cu articolul 147 pentru a completa prezentul regulament prin stabilirea criteriilor pentru desemnarea antimicrobienele care trebuie să fie rezervate pentru tratamentul anumitor infecții la oameni, în scopul de a păstra eficacitatea respectivelor antimicrobiene.
- (5) Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, desemnează antimicrobienele sau grupele de antimicrobiene rezervate pentru tratamentul anumitor infecții la oameni. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).
- (6) La adoptarea actelor menționate la alineatele (4) și (5), Comisia ia în considerare avizele științifice ale Agenției, ale EFSA și ale altor agenții relevante ale Uniunii.

Secțiunea 8

Protecția documentației tehnice*Articolul 38***Protecția documentației tehnice**

- (1) Fără a aduce atingere cerințelor și obligațiilor prevăzute în Directiva 2010/63/UE, documentația tehnică privind calitatea, siguranța și eficacitatea, depusă inițial în vederea obținerii unei autorizații de comercializare sau a unei modificări a unei astfel de autorizații, nu poate fi invocată de către alți solicitanți pentru o autorizație de comercializare sau pentru o modificare a condițiilor unei autorizații de comercializare pentru un produs medicinal veterinar, cu excepția cazurilor în care:
- (a) perioada de protecție a documentației tehnice conform articolelor 39 și 40 din prezentul regulament a expirat sau urmează să expire în mai puțin de doi ani;
 - (b) solicitanții au obținut acordul scris sub forma unei scrisori de acces cu privire la documentația respectivă.
- (2) Protecția documentației tehnice prevăzute la alineatul (1) (denumită în continuare „protecția documentației tehnice”) se aplică, de asemenea, în statele membre în care produsul medicinal veterinar nu este autorizat sau nu mai este autorizat.

▼B

(3) O autorizație de comercializare sau o modificare a condițiilor unei autorizații de comercializare care diferă de autorizația de comercializare acordată anterior aceluiași deținător al autorizației de comercializare doar în ceea ce privește specia sau speciile-țintă, concentrațiile, formele farmaceutice, căile de administrare sau formele de prezentare este considerată ca fiind aceeași autorizație de comercializare ca și cea acordată anterior aceluiași deținător al autorizației de comercializare, în scopul aplicării normelor de protecție a documentației tehnice.

*Articolul 39***Perioadele de protecție a documentației tehnice**

- (1) Perioada de protecție a documentației tehnice este:
- (a) 10 ani pentru produsele medicinale veterinare pentru bovine, ovine crescute pentru carne, porcine, găini, câini și pisici;
 - (b) 14 ani pentru produsele medicinale veterinare antimicrobiene pentru bovine, ovine crescute pentru carne, porcine, găini, câini și pisici care conțin o substanță activă antimicrobiană care nu a fost o substanță activă într-un produs medicinal veterinar autorizat în Uniune la data depunerii cererii;
 - (c) 18 ani pentru produsele medicinale veterinare pentru albine;
 - (d) 14 ani pentru produsele medicinale veterinare pentru alte specii de animale decât cele menționate la literele (a) și (c).
- (2) Protecția documentației tehnice se aplică începând din ziua în care s-a acordat autorizația de comercializare pentru produsul medicinal veterinar în conformitate cu articolul 5 alineatul (1).

*Articolul 40***Prelungirea perioadelor de protecție a documentației tehnice și perioade suplimentare**

- (1) În cazul în care prima autorizație de comercializare este acordată pentru mai mult de una dintre speciile de animale menționate la articolul 39 alineatul (1) litera (a) sau (b) sau se aprobă, în conformitate cu articolul 67, o modificare de extindere a autorizației de comercializare la o altă specie prevăzută la articolul 39 alineatul (1) litera (a) sau (b), perioada de protecție prevăzută la articolul 39 se prelungește cu un an pentru fiecare specie-țintă suplimentară, cu condiția ca, în cazul unei modificări, cererea să fi fost depusă cu cel puțin trei ani înainte de expirarea perioadei de protecție prevăzute la articolul 39 alineatul (1) litera (a) sau (b).
- (2) În cazul în care prima autorizație de comercializare este acordată pentru mai mult de una dintre speciile de animale menționate la articolul 39 alineatul (1) litera (d) sau, în conformitate cu articolul 67, se aprobă o modificare de extindere a autorizației de comercializare la o altă specie de animale care nu este menționată la articolul 39 alineatul (1) litera (a), perioada de protecție prevăzută la articolul 39 se prelungește cu patru ani, cu condiția ca, în cazul unei modificări, cererea să fi fost depusă cu cel puțin trei ani înainte de expirarea perioadei de protecție prevăzute la articolul 39 alineatul (1) litera (d).
- (3) Perioada de protecție a documentației tehnice prevăzută la articolul 39 aferentă primei autorizații de comercializare, prelungită cu orice perioade suplimentare de protecție ca urmare a oricăror modificări sau noi autorizații care aparțin aceleiași autorizații de comercializare, nu depășește 18 ani.

▼B

(4) În cazul în care un solicitant al unei autorizații de comercializare pentru un produs medicinal veterinar sau al unei modificări a condițiilor unei autorizații de comercializare depune, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009, o cerere pentru stabilirea unei limite maxime de reziduuri, împreună cu testele de siguranță, testele privind reziduurile și cu studiile preclinice și clinice efectuate în cursul procedurii de cerere, alți solicitanți nu pot invoca rezultatele testelor și studiilor respective timp de cinci ani de la acordarea autorizației de comercializare pentru care acestea au fost efectuate. Interdicția privind utilizarea acestor rezultate nu se aplică în situația în care ceilalți solicitanți au obținut o scrisoare de acces cu privire la testele și studiile respective.

(5) Rezultatele studiilor preclinice sau ale studiilor clinice beneficiază de o protecție de patru ani în cazul în care Agenția sau autoritățile competente menționate la articolul 66 apreciază că o variație a condițiilor autorizației de comercializare, aprobată în conformitate cu articolul 67, care implică o modificare privind forma farmaceutică, calea de administrare sau doza, a demonstrat:

- (a) o reducere a rezistenței la antimicrobiene sau substanțe antiparazitare; sau
- (b) o îmbunătățire a balanței beneficiu-risc a produsului medicinal veterinar.

Interdicția privind utilizarea acestor rezultate nu se aplică în situația în care ceilalți solicitanți au obținut o scrisoare de acces cu privire la studiile respective.

*Articolul 41***Drepturile decurgând din brevete**

Efectuarea studiilor, a testelor și a încercărilor necesare în vederea solicitării unei autorizații de comercializare în conformitate cu articolul 18 nu se consideră a fi contrară drepturilor decurgând din brevete sau certificatelor suplimentare de protecție pentru produsele medicinale veterinare și pentru cele de uz uman.

*CAPITOLUL III***PROCEDURILE PRIVIND AUTORIZAȚIILE DE COMERCIALIZARE**

Secțiunea 1

Autorizațiile de comercializare valabile în întreaga Uniune (denumite în continuare „autorizații de comercializare acordate prin procedură centralizată”)

*Articolul 42***Domeniul de aplicare al procedurii centralizate de acordare a unei autorizații de comercializare**

(1) Autorizațiile de comercializare acordate prin procedură centralizată sunt valabile în întreaga Uniune.

▼B

(2) Procedura centralizată de acordare a unei autorizații de comercializare se aplică în privința următoarelor produse medicinale veterinare:

(a) produsele medicinale veterinare realizate cu ajutorul unuia dintre următoarele procese biotehnologice:

(i) tehnologia ADN-ului recombinant;

(ii) expresia controlată a codificării genelor pentru proteine biologice active în procariote și eucariote inclusiv celule transformate de mamifere;

(iii) metode pe bază de hibridomi și de anticorpi monoclonali;

(b) produse medicinale veterinare destinate în principal utilizării în scopul optimizării randamentului pentru a promova creșterea sau pentru a spori producția animalelor;

(c) produsele medicinale veterinare care conțin o substanță activă care nu a fost autorizată ca produs medicinal veterinar în Uniune la data depunerii cererii;

(d) produsele medicinale veterinare biologice care conțin sau constau în țesuturi sau celule alogene obținute prin inginerie genetică;

(e) produse medicinale veterinare pentru terapiile noi.

(3) Literele (d) și (e) de la alineatul (2) nu se aplică în cazul produselor medicinale veterinare care constau exclusiv din componente sanguine.

(4) Pentru alte produse medicinale veterinare, decât cele menționate la alineatul (2), se poate acorda o autorizație de comercializare prin procedură centralizată dacă în Uniune nu s-a acordat nicio altă autorizație de comercializare pentru produsul medicinal veterinar respectiv.

*Articolul 43***Cererea de acordare a unei autorizații de comercializare prin procedură centralizată**

(1) Cererea de acordare a unei autorizații de comercializare prin procedură centralizată se depune la Agenție. Cererea este însoțită de taxa datorată Agenției pentru analiza cererii.

(2) Cererea de acordare a unei autorizații de comercializare prin procedură centralizată pentru un produs medicinal veterinar precizează o singură denumire pentru produsul medicinal veterinar care urmează să fie utilizată în întreaga Uniune.

*Articolul 44***Procedura de acordare a unei autorizații de comercializare prin procedură centralizată**

(1) Agenția analizează cererea prevăzută la articolul 43. Ca rezultat al evaluării pentru produsul medicinal veterinar, Agenția elaborează un aviz care conține informațiile menționate la articolul 33.

(2) Agenția acordă avizul menționat la alineatul (1) în termen de 210 de zile de la primirea unei cereri valabile. În mod excepțional, în cazul în care sunt necesare anumite competențe de specialitate, termenul poate fi prelungit cu cel mult 90 de zile.

▼B

(3) Atunci când se depune o cerere de acordare a unei autorizații de comercializare cu privire la produse medicinale veterinare de interes major, în special din punct de vedere al sănătății animalelor și al inovației terapeutice, solicitantul poate solicita să se aplice o procedură de evaluare accelerată. O astfel de cerere se motivează temeinic. În cazul în care Agenția acceptă cererea, termenul de 210 zile se reduce la 150 de zile.

(4) Agenția transmite solicitantului avizul. În termen de 15 zile de la primirea avizului, solicitantul poate să solicite Agenției, prin notificare scrisă, reexaminarea avizului. În acest caz, se aplică articolul 45.

(5) În cazul în care solicitantul nu a formulat notificarea scrisă în conformitate cu alineatul (4), Agenția transmite avizul său Comisiei, fără întârzieri nejustificate.

(6) Comisia poate solicita clarificări din partea Agenției în ceea ce privește conținutul avizului, caz în care Agenția furnizează un răspuns la această solicitare în termen de 90 de zile.

(7) Solicitantul depune la Agenție traducerile necesare ale rezumatului caracteristicilor produsului, ale prospectului și ale etichetei în conformitate cu articolul 7, în termenul stabilit de Agenție, dar cel târziu la data la care proiectul de decizie se transmite autorităților competente, în conformitate cu alineatul (8) din prezentul articol.

(8) În termen de 15 zile de la primirea avizului Agenției, Comisia elaborează un proiect al deciziei care urmează să fie adoptată cu privire la cerere. În cazul în care în proiectul de decizie se are în vedere acordarea autorizației de comercializare, acesta include avizul Agenției elaborat în conformitate cu alineatul (1). În cazul în care proiectul de decizie nu este în concordanță cu avizul Agenției, Comisia anexează o explicație detaliată a motivelor care stau la baza diferențelor. Comisia transmite proiectul de decizie autorităților competente ale statelor membre și solicitantului.

(9) Pe baza proiectului său de decizie, Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, adoptă o decizie prin care acordă sau respinge o autorizație de comercializare prin procedură centralizată, în conformitate cu prezenta secțiune și pe baza avizului Agenției. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).

(10) Agenția pune avizul său la dispoziția publicului, după eliminarea tuturor informațiilor comerciale confidențiale.

*Articolul 45***Reexaminarea avizului Agenției**

(1) În cazul în care solicitantul solicită reexaminarea avizului Agenției în conformitate cu articolul 44 alineatul (4), acesta transmite Agenției motivele detaliate ale acestei cereri în termen de 60 de zile de la primirea avizului.

(2) În termen de 90 de zile de la primirea motivelor detaliate ale cererii, Agenția își reexaminează avizul. Concluziile la care s-a ajuns, precum și motivele care au stat la baza concluziilor respective se anexează la avizul său și fac parte integrantă din acesta.

(3) În termen de 15 zile de la reexaminarea avizului său, Agenția transmite avizul Comisiei și solicitantului.

▼B

(4) În urma procedurii prevăzute la alineatul (3) din prezentul articol, se aplică articolul 44 alineatele (6)-(10).

Secțiunea 2**Autorizațiile de comercializare valabile într-un singur stat membru (denumite în continuare „autorizații de comercializare acordate prin procedură națională”)***Articolul 46***Domeniul de aplicare al autorizației de comercializare acordate prin procedură națională**

(1) Cererea de acordare a unei autorizații de comercializare prin procedură națională se prezintă autorității competente din statul membru pentru care se solicită autorizația. Autoritatea competentă acordă autorizația de comercializare în conformitate cu prezenta secțiune și cu dispozițiile naționale aplicabile. O autorizație de comercializare acordată prin procedură națională este valabilă numai în statul membru al autorității competente care a acordat-o.

(2) Autorizațiile de comercializare nu se acordă prin procedură națională pentru produsele medicinale veterinare care intră sub incidența articolului 42 alineatul (2) sau pentru care a fost acordată o autorizație de comercializare prin procedură națională sau pentru care o cerere de acordare a unei autorizații de comercializare prin procedură națională este în curs de a fi analizată în alt stat membru la data cererii.

*Articolul 47***Procedura națională de acordare a unei autorizații de comercializare**

(1) Procedura națională de acordare sau de respingere a unei autorizații de comercializare pentru un produs medicinal veterinar se finalizează în termen de maximum 210 zile de la depunerea unei cereri valide.

(2) Autoritatea competentă elaborează un raport de evaluare care conține informațiile menționate la articolul 33.

(3) Autoritatea competentă pune raportul de evaluare la dispoziția publicului, după eliminarea tuturor informațiilor comerciale confidențiale.

Secțiunea 3**Autorizațiile de comercializare valabile în mai multe state membre (denumite în continuare „autorizații de comercializare acordate prin procedură descentralizată”)***Articolul 48***Domeniul de aplicare al autorizației de comercializare acordate prin procedură descentralizată**

(1) Autorizațiile de comercializare se acordă prin procedură descentralizată de către autoritățile competente din statele membre în care solicitantul dorește să obțină o autorizație de comercializare (denumite în continuare „statele membre vizate”) în conformitate cu prezenta secțiune. Astfel de autorizații de comercializare acordate prin procedură descentralizată sunt valabile în statele membre vizate.

▼B

(2) Autorizațiile de comercializare nu se acordă prin procedură descentralizată pentru produsele medicinale veterinare pentru care s-a acordat o autorizație de comercializare prin procedură națională sau pentru care o cerere de acordare a unei autorizații de comercializare este în curs de a fi analizată la data depunerii cererii de acordare a unei autorizații de comercializare prin procedură descentralizată sau pentru cele care intră sub incidența articolului 42 alineatul (2).

*Articolul 49***Procedura descentralizată de acordare a unei autorizații de comercializare**

(1) Cererea de acordare a unei autorizații de comercializare prin procedură descentralizată se depune la autoritatea competentă din statul membru ales de către solicitant pentru a pregăti un raport de evaluare și a acționa în conformitate cu prezenta secțiune (denumit în continuare „stat membru de referință”) și la autoritățile competente din celelalte state membre vizate.

(2) Cererea menționează statele membre vizate.

(3) În cazul în care solicitantul menționează faptul că unul sau mai multe dintre statele membre vizate nu mai sunt considerate ca atare, autoritățile competente din statele membre respective pun la dispoziția autorității competente din statul membru de referință și a autorităților competente din celelalte state membre vizate orice informație pe care o consideră relevantă cu privire la retragerea cererii.

(4) În termen de 120 de zile de la primirea unei cereri valide, autoritatea competentă din statul membru de referință pregătește un raport de evaluare care conține informațiile menționate la articolul 33 și îl transmite autorităților competente din statele membre vizate și solicitantului.

(5) În termen de 90 de zile de la primirea raportului de evaluare menționat la alineatul (4), autoritățile competente din statele membre vizate examinează raportul de evaluare și informează autoritatea competentă din statul membru de referință dacă au obiecții sau nu cu privire la acesta pe motiv că produsul medicinal veterinar ar prezenta un potențial risc grav pentru sănătatea oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu. Autoritatea competentă din statul membru de referință transmite autorităților competente din statele membre vizate și solicitantului raportul de evaluare care rezultă din această examinare.

(6) La solicitarea autorității competente din statul membru de referință sau a unei autorități competente din orice stat membru vizat, grupul de coordonare se întrunește pentru a examina raportul de evaluare în termenul menționat la alineatul (5).

(7) În cazul în care raportul de evaluare este favorabil și dacă nicio autoritate competentă nu a informat autoritatea competentă din statul membru de referință cu privire la o obiecție la raport, astfel cum se menționează la alineatul (5), autoritatea competentă din statul membru de referință constată că există un acord, încheie procedura și, fără întârzieri nejustificate, informează solicitantul și autoritățile competente din toate statele membre. Autoritățile competente din statele membre vizate acordă o autorizație de comercializare în conformitate cu raportul de evaluare, în termen de 30 de zile de la primirea atât a informațiilor privind acordul de la autoritatea competentă din statul membru de referință, cât și a traducerilor complete ale rezumatului caracteristicilor produsului, etichetei și prospectului de la solicitant.

▼B

(8) În cazul în care raportul de evaluare este nefavorabil și dacă niciuna dintre autoritățile competente din statele membre vizate nu a informat autoritatea competentă din statul membru de referință cu privire la o obiecție la raport, astfel cum se prevede la alineatul (5), autoritatea competentă din statul membru de referință ia act de respingerea cererii de acordare a autorizației de comercializare, încheie procedura și, fără întârzieri nejustificate, informează solicitantul și autoritățile competente din toate statele membre.

(9) În cazul în care o autoritate competentă dintr-un stat membru vizat informează autoritatea competentă din statul membru de referință cu privire la o obiecție împotriva raportului de evaluare în conformitate cu alineatul (5) din prezentul articol, se aplică procedura menționată la articolul 54.

(10) În cazul în care, în orice stadiu al procedurii descentralizate privind autorizația de comercializare, autoritatea competentă dintr-un stat membru vizat invocă motivele menționate la articolul 110 alineatul (1) pentru interzicerea produsului medicinal veterinar, respectivul stat membru nu mai este considerat stat membru vizat.

(11) Autoritatea competentă din statul membru de referință pune raportul de evaluare la dispoziția publicului, după eliminarea tuturor informațiilor comerciale confidențiale.

*Articolul 50***Cererea solicitantului de reexaminare a raportului de evaluare**

(1) În termen de 15 zile de la primirea raportului de evaluare menționat la articolul 49 alineatul (5), solicitantul poate să solicite autorității competente din statul membru de referință, prin notificare scrisă, reexaminarea raportului de evaluare. În acest caz, solicitantul transmite autorității competente din statul membru de referință motivele detaliate ale cererii în termen de 60 zile de la primirea respectivului raport de evaluare. Autoritatea competentă din statul membru de referință transmite grupului de coordonare, fără întârziere, cererea respectivă și motivele detaliate.

(2) În termen de 60 de zile de la primirea motivelor detaliate ale cererii de reexaminare a raportului de evaluare, grupul de coordonare reexaminează raportul de evaluare. Concluziile grupului de coordonare, precum și motivele care au stat la baza acestor concluzii se anexează la raportul de evaluare și fac parte integrantă din acesta.

(3) În termen de 15 zile de la reexaminarea raportului de evaluare, autoritatea competentă din statul membru de referință transmite solicitantului raportul de evaluare.

(4) În urma procedurii prevăzute la alineatul (3) din prezentul articol, se aplică articolul 49 alineatele (7), (8), (10) și (11).

*Secțiunea 4***Recunoașterea reciprocă a autorizațiilor de comercializare acordate prin procedură națională***Articolul 51***Domeniul de aplicare al recunoașterii reciproce a autorizațiilor de comercializare acordate prin procedură națională**

O autorizație de comercializare acordată prin procedură națională în conformitate cu articolul 47, este recunoscută în alte state membre în conformitate cu procedura prevăzută la articolul 52.

*Articolul 52***Procedura de recunoaștere reciprocă a autorizațiilor de comercializare acordate prin procedură națională**

(1) Cererea de recunoaștere reciprocă a unei autorizații de comercializare acordată prin procedură națională se prezintă autorității competente din statul membru care a acordat autorizația de comercializare prin procedură națională în conformitate cu articolul 47 (denumit în continuare „stat membru de referință”) și la autoritățile competente din statele membre în care solicitantul dorește să obțină o autorizație de comercializare (denumite în continuare „statele membre vizate”).

(2) În cererea de recunoaștere reciprocă se menționează statele membre vizate.

(3) Trebuie să treacă minimum șase luni între decizia de acordare a autorizației de comercializare prin procedură națională și depunerea cererii de recunoaștere reciprocă a respectivei autorizații naționale de comercializare.

(4) În cazul în care solicitantul menționează că unul sau mai multe dintre statele membre vizate nu mai trebuie considerate ca atare, autoritățile competente din statele membre respective pun la dispoziția autorității competente din statul membru de referință și a autorităților competente din celelalte state membre vizate orice informație pe care o consideră relevantă în legătură cu retragerea cererii.

(5) În termen de 90 de zile de la primirea unei cereri valide de recunoaștere reciprocă, autoritatea competentă din statul membru de referință pregătește un raport de evaluare actualizat pentru produsul medicinal veterinar, care conține informațiile menționate la articolul 33, și îl transmite autorităților competente din statele membre vizate și solicitantului.

(6) În termen de 90 de zile de la primirea raportului de evaluare actualizat menționat la alineatul (5), autoritățile competente din statele membre vizate examinează raportul de evaluare și informează autoritatea competentă din statul membru de referință dacă au obiecții sau nu cu privire la acesta pe motiv că acest produs medicinal veterinar ar prezenta un potențial risc grav pentru sănătatea oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu. Autoritatea competentă din statul membru de referință transmite autorităților competente din statele membre vizate și solicitantului raportul de evaluare care rezultă din această examinare.

(7) La solicitarea autorității competente din statul membru de referință sau a unei autorități competente din orice stat membru vizat, grupul de coordonare se întrunește pentru a examina raportul de evaluare actualizat în termenul menționat la alineatul (6).

(8) În cazul în care nicio autoritate competentă din niciun stat membru vizat nu a informat autoritatea competentă din statul membru de referință cu privire la o obiecție la raportul de evaluare actualizat, astfel cum se menționează la alineatul (6), autoritatea competentă din statul membru de referință constată că există un acord, încheie procedura și, fără întârzieri nejustificate, informează solicitantul și autoritățile competente din toate statele membre. Autoritățile competente din statele membre vizate acordă o autorizație de comercializare în conformitate cu raportul de evaluare actualizat, în termen de 30 de zile de la primirea atât a informațiilor privind acordul de la autoritatea competentă din statul membru de referință, cât și a traducerilor complete ale rezumatului caracteristicilor produsului, etichetei și prospectului de la solicitant.

▼B

(9) În cazul în care o autoritate competentă dintr-un stat membru vizat informează autoritatea competentă din statul membru de referință cu privire la o obiecție la raportul de evaluare actualizat, în conformitate cu alineatul (6) din prezentul articol, se aplică procedura menționată la articolul 54.

(10) În cazul în care, în orice stadiu al procedurii de recunoaștere reciprocă, autoritatea competentă dintr-un stat membru vizat invocă motivele menționate la articolul 110 alineatul (1) pentru interzicerea produsului medicinal veterinar, respectivul stat membru nu mai este considerat stat membru vizat.

(11) Autoritatea competentă din statul membru de referință pune raportul de evaluare la dispoziția publicului, după eliminarea tuturor informațiilor comerciale confidențiale.

Secțiunea 5**Recunoașterea ulterioară a autorizațiilor de comercializare acordate prin procedura de recunoaștere reciprocă și prin procedura descentralizată***Articolul 53***Recunoașterea ulterioară a autorizațiilor de comercializare de către alte state membre vizate**

(1) După finalizarea unei proceduri descentralizate prevăzute la articolul 49 sau a unei proceduri de recunoaștere reciprocă prevăzute la articolul 52 prin care se acordă o autorizație de comercializare, deținătorul autorizației de comercializare poate depune o cerere de acordare a unei autorizații de comercializare pentru produsul medicinal veterinar la autoritățile competente din alte state membre vizate și la autoritatea competentă din statul membru de referință menționată la articolul 49 sau 52, după caz, în conformitate cu procedura prevăzută în prezentul articol. În plus față de informațiile menționate la articolul 8, cererea include următoarele:

- (a) o listă cu toate deciziile de acordare, de suspendare sau de revocare a unor autorizații de comercializare pentru respectivul produs medicinal veterinar;
- (b) informații cu privire la modificările introduse de la acordarea autorizației de comercializare prin procedura descentralizată prevăzută la articolul 49 alineatul (7) sau prin procedura de recunoaștere reciprocă prevăzută la articolul 52 alineatul (8);
- (c) un raport de sinteză privind datele de farmacovigilență.

(2) Autoritatea competentă din statul membru de referință menționată la articolul 49 sau articolul 52, după caz, transmite, în termen de 60 de zile, autorităților competente din alte state membre vizate decizia de acordare a autorizației de comercializare, precum și orice modificări la aceasta și, în același termen, pregătește și transmite un raport de evaluare actualizat privind autorizația respectivă de comercializare și modificările respective, după caz, și îl informează pe solicitant în consecință.

(3) Autoritatea competentă din fiecare stat membru vizat suplimentar acordă o autorizație de comercializare în conformitate cu raportul de evaluare actualizat menționat la alineatul (2), în termen de 60 de zile de la primirea atât a datelor și a informațiilor menționate la alineatul (1), cât și a traducerilor complete ale rezumatului caracteristicilor produsului, etichetei și prospectului.

▼B

(4) Prin derogare de la alineatul (3) din prezentul articol, în cazul în care autoritatea competentă dintr-un alt stat membru vizat consideră justificată respingerea cererii de acordare a autorizației de comercializare pe motiv că produsul medicinal veterinar ar prezenta un potențial risc grav pentru sănătatea oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu, în cel mult 60 de zile de la primirea, atât a datelor și informațiilor menționate la alineatul (1), cât și a raportului de evaluare actualizat menționat la alineatul (2) din prezentul articol, aceasta își exprimă obiecțiile și prezintă o expunere detaliată a motivelor autorității competente din statul membru de referință menționate la articolul 49 sau articolul 52, după caz, autorităților competente din statele membre vizate, menționate la articolele respective, precum și solicitantului.

(5) În cazul în care autoritatea competentă dintr-un stat membru suplimentar vizat formulează obiecții în conformitate cu alineatul (4), autoritatea competentă din statul membru de referință ia toate măsurile adecvate pentru a ajunge la un acord în ceea ce privește obiecțiile formulate. Autoritățile competente din statul membru de referință și din statul membru suplimentar vizat depun toate eforturile pentru a ajunge la un acord cu privire la măsurile care urmează a fi adoptate.

(6) Autoritatea competentă din statul membru de referință oferă solicitantului posibilitatea să își prezinte, oral sau în scris, punctul de vedere cu privire la obiecțiile ridicate de autoritatea competentă din statul membru suplimentar vizat.

(7) În cazul în care, în urma măsurilor luate de către autoritatea competentă din statul membru de referință, se ajunge la un acord între autoritățile competente din statul membru de referință și din statele membre care au acordat deja o autorizație de comercializare și autoritățile competente din celelalte state membre suplimentare vizate, autoritățile competente din statele membre suplimentare vizate acordă o autorizație de comercializare în conformitate cu alineatul (3).

(8) În cazul în care autoritatea competentă din statul membru de referință nu a fost în măsură să ajungă la un acord cu autoritățile competente din statele membre vizate și cu cele din statele membre suplimentare vizate, cel mai târziu în termen de 60 de zile de la data la care au fost ridicate obiecțiile menționate la alineatul (4) din prezentul articol, aceasta trimite grupului de coordonare cererea, împreună cu raportul de evaluare actualizat menționat la alineatul (2) din prezentul articol și cu obiecțiile autorităților competente din statele membre suplimentare vizate, în conformitate cu procedura de revizuire prevăzută la articolul 54.

Secțiunea 6

Procedura de revizuire

Articolul 54

Procedura de revizuire

(1) În cazul în care autoritatea competentă dintr-un stat membru vizat formulează, în conformitate cu articolul 49 alineatul (5), articolul 52 alineatul (6), articolul 53 alineatul (8) sau articolul 66 alineatul (8), o obiecție astfel cum se menționează la articolele respective cu privire la raportul de evaluare sau la raportul de evaluare actualizat, aceasta transmite fără întârziere o declarație detaliată a motivelor care justifică o astfel de obiecție autorității competente din statul membru de referință,

▼B

autorităților competente din statele membre vizate și solicitantului sau deținătorului autorizației de comercializare. Autoritatea competentă din statul membru de referință transmite fără întârziere punctele de dezacord grupului de coordonare.

(2) În termen de 90 de zile de la primirea obiecției, autoritatea competentă din statul membru de referință ia toate măsurile necesare pentru a se ajunge la un acord referitor la obiecția formulată.

(3) Autoritatea competentă din statul membru de referință oferă solicitantului sau deținătorului autorizației de comercializare posibilitatea să își prezinte, oral sau în scris, punctul de vedere cu privire la obiecția formulată.

(4) În cazul în care se ajunge la un acord între autoritățile competente menționate la articolul 49 alineatul (1), la articolul 52 alineatul (1), la articolul 53 alineatul (1) și la articolul 66 alineatul (1), autoritatea competentă din statul membru de referință încheie procedura și îl informează pe solicitant sau pe deținătorul autorizației de comercializare. Autoritățile competente din statele membre vizate acordă sau modifică o autorizație de comercializare.

(5) În cazul în care autoritățile competente menționate la articolul 49 alineatul (1), la articolul 52 alineatul (1), la articolul 53 alineatul (1) și la articolul 66 alineatul (1) ajung la un acord prin consens cu privire la respingerea autorizației de comercializare sau a modificării, autoritatea competentă din statul membru de referință încheie procedura și îl informează cu privire la acest aspect pe solicitant sau pe deținătorul autorizației de comercializare, motivând în mod corespunzător respingerea autorizației sau a modificării. Ulterior, autoritățile competente din statele membre vizate resping autorizația de comercializare sau cererea de modificare.

(6) În cazul în care nu se poate ajunge la un acord prin consens între autoritățile competente menționate la articolul 49 alineatul (1), la articolul 52 alineatul (1), la articolul 53 alineatul (1) și la articolul 66 alineatul (1), grupul de coordonare prezintă Comisiei raportul de evaluare menționat la articolul 49 alineatul (5), articolul 52 alineatul (6), articolul 53 alineatul (2) și, respectiv, articolul 66 alineatul (3), împreună cu informațiile privind punctele de dezacord, în cel mult 90 de zile de la data la care a fost formulată obiecția menționată la alineatul (1) din prezentul articol.

(7) În termen de 30 de zile de la primirea raportului și a informațiilor menționate la alineatul (6), Comisia întocmește un proiect al deciziei care urmează să fie adoptată cu privire la cerere. Comisia transmite proiectul de decizie autorităților competente și solicitantului sau deținătorului autorizației de comercializare.

(8) Comisia poate cere clarificări din partea autorităților competente sau a Agenției. Termenul prevăzut la alineatul (7) se suspendă până la prezentarea clarificărilor.

▼B

(9) În scopul procedurii de repartizare a sarcinilor în ceea ce privește modificările care necesită evaluare în conformitate cu articolul 66, trimerile din prezentul articol la o autoritate competentă din statul membru de referință trebuie înțelese ca trimeri la o autoritate competentă convenită în conformitate cu articolul 65 alineatul (3), iar trimerile la statele membre vizate ca trimeri la statele membre relevante.

(10) Pe baza proiectului său de decizie, Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, adoptă o decizie de acordare, modificare, respingere sau revocare a autorizației de comercializare sau de respingere a modificării. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).

*CAPITOLUL IV***MĂSURI ULTERIOARE ACORDĂRII AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

Secțiunea 1

Baza de date a Uniunii privind produsele*Articolul 55***Baza de date a Uniunii cuprinzând produsele medicinale veterinare**

(1) Agenția înființează și, în colaborare cu statele membre, menține o bază de date a Uniunii cuprinzând produsele medicinale veterinare (denumită în continuare „bază de date de produse”).

(2) Baza de date de produse conține cel puțin următoarele informații:

(a) pentru produsele medicinale veterinare autorizate în Uniune de către Comisie și de către autoritățile competente:

- (i) denumirea produsului medicinal veterinar;
- (ii) substanța sau substanțele active și concentrația produsului medicinal veterinar;
- (iii) rezumatul caracteristicilor produsului;
- (iv) prospectul;
- (v) raportul de evaluare;
- (vi) lista locurilor de fabricație ale produsului medicinal veterinar;
și
- (vii) data introducerii pe piață a produsului medicinal veterinar într-un stat membru;

(b) pentru produsele medicinale veterinare homeopate înregistrate în Uniune în conformitate cu capitolul V de către autoritățile competente:

- (i) denumirea produsului medicinal veterinar homeopat înregistrat;
- (ii) prospectul; și
- (iii) listele locurilor de fabricație a produsului medicinal veterinar homeopat înregistrat;

(c) produsele medicinale veterinare care pot fi utilizate într-un stat membru în conformitate cu articolul 5 alineatul (6);

▼B

- (d) volumul anual al vânzărilor și informații privind disponibilitatea pentru fiecare produs medicinal veterinar.
- (3) Comisia adoptă, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, măsurile necesare și modalitățile practice cu privire la:
- (a) specificațiile tehnice privind baza de date de produse, inclusiv mecanismul de schimb electronic de date pentru schimbul cu sistemele naționale existente și formatul pentru depunerea electronică;
- (b) modalitățile practice de funcționare a bazei de date de produse, în special pentru a asigura protecția informațiilor comerciale confidențiale și securitatea schimbului de informații;
- (c) specificațiile detaliate ale informațiilor care trebuie incluse, actualizate și partajate în baza de date de produse și persoanele responsabile în acest sens;
- (d) procedurile pentru situații de urgență care să fie aplicate în caz de indisponibilitate a oricăreia dintre funcționalitățile bazei de date de produse;
- (e) dacă este necesar, datele care trebuie incluse în baza de date de produse în plus față de informațiile menționate la alineatul (2) din prezentul articol.

Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).

*Articolul 56***Accesul la baza de date de produse**

- (1) Autoritățile competente, Agenția și Comisia au acces deplin la informațiile din baza de date de produse.
- (2) Deținătorii autorizațiilor de comercializare au acces deplin la informațiile din baza de date de produse cu privire la autorizațiile de comercializare ale acestora.
- (3) Publicul are acces la informațiile din baza de date de produse, fără a avea posibilitatea de a modifica informațiile, în ceea ce privește lista de produse medicinale veterinare, rezumatul caracteristicilor produselor, prospectele și la rapoartele de evaluare după ce au fost eliminate toate informațiile comerciale confidențiale de către autoritatea competentă.

*Secțiunea 2***Colectarea datelor de către statele membre și responsabilitățile deținătorilor autorizațiilor de comercializare***Articolul 57***Colectarea datelor privind produsele medicinale veterinare antimicrobiene utilizate la animale**

- (1) Statele membre colectează date relevante și comparabile privind volumul și utilizarea produselor medicinale antimicrobiene la animale, pentru a permite în special evaluarea directă sau indirectă a utilizării

▼B

unor astfel de produse la animalele de la care se obțin produse alimentare, la nivel de fermă, în conformitate cu prezentul articol și în termenele stabilite la alineatul (5).

(2) Statele membre transmit Agenției date colectate privind volumul vânzărilor și utilizarea pe specii de animale și pe tipuri de produse medicinale antimicrobiene utilizate la animale, în conformitate cu alineatul (5) și în termenele menționate în respectivul alineat. Agenția cooperează cu statele membre și cu alte agenții ale Uniunii pentru a analiza aceste date și publică un raport anual. Agenția ia în considerare aceste date atunci când adoptă orice ghiduri și recomandări relevante.

(3) Comisia adoptă acte delegate în conformitate cu articolul 147 pentru a completa prezentul articol stabilind cerințe privind:

- (a) tipurile de produse medicinale antimicrobiene utilizate la animale pentru care se colectează date;
- (b) măsurile de asigurare a calității pe care statele membre și Agenția trebuie să le pună în aplicare pentru a asigura calitatea și comparabilitatea datelor; și
- (c) normele privind metodele de colectare a datelor referitoare la utilizarea produselor medicinale antimicrobiene utilizate la animale și metoda de transfer a acestor date către Agenție.

(4) Comisia stabilește, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, formatul privind datele care trebuie colectate în conformitate cu prezentul articol. Respectivul acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).

(5) Statele membre sunt autorizate să aplice o abordare graduală etapizată în ceea ce privește obligațiile prevăzute în prezentul articol, astfel încât:

- (a) în termen de doi ani de la 28 ianuarie 2022, datele să fie colectate cel puțin pentru speciile și categoriile incluse în Decizia 2013/652/UE⁽⁶⁾ de punere în aplicare a Comisiei, în versiunea sa din 11 decembrie 2018;
 - (b) în termen de cinci ani de la 28 ianuarie 2022, datele să fie colectate pentru toate speciile de animale de la care se obțin produse alimentare;
 - (c) în termen de opt ani de la 28 ianuarie 2022, datele să fie colectate pentru celelalte animale care sunt crescute sau deținute.
- (6) Nicio dispoziție de la alineatul (5) litera (c) nu se interpretează ca incluzând obligația de a colecta date de la persoanele fizice care dețin animale de companie.

*Articolul 58***Responsabilitățile deținătorilor autorizațiilor de comercializare**

(1) Deținătorul autorizației de comercializare este responsabil pentru produsele medicinale veterinare pe care le introduce pe piață. Desemnarea unui reprezentant nu îl exonerează pe deținătorul autorizației de comercializare de răspunderea sa juridică.

⁽⁶⁾ Decizia de punere în aplicare 2013/652/UE a Comisiei din 12 noiembrie 2013 privind monitorizarea și raportarea rezistenței la antimicrobiene a bacteriilor zoonotice și comensale (JO L 303, 14.11.2013, p. 26).

▼B

- (2) Deținătorul autorizației de comercializare asigură aprovizionarea adecvată și continuă cu produsele medicinale veterinare, în limitele responsabilităților sale.
- (3) După acordarea unei autorizații de comercializare, deținătorul autorizației de comercializare ia în considerare progresele științifice și tehnice în ceea ce privește metodele de fabricație și de control menționate în cererea pentru respectiva autorizație de comercializare, și introduce orice modificare necesară pentru a permite ca produsul medicinal veterinar să fie fabricat și controlat prin utilizarea unor metode științifice general acceptate. Introducerea unor astfel de modificări este supusă procedurilor menționate în secțiunea 3 din prezentul capitol.
- (4) Deținătorul autorizației de comercializare se asigură că rezumatul caracteristicilor produsului, prospectul și eticheta sunt actualizate în funcție de cunoștințele științifice actuale.
- (5) Deținătorul autorizației de comercializare nu introduce produse medicinale veterinare generice și produse medicinale veterinare hibride pe piața Uniunii până la expirarea perioadei de protecție a documentației tehnice pentru produsul medicinal veterinar de referință, astfel cum se prevede la articolele 39 și 40.
- (6) Deținătorul autorizației de comercializare înregistrează în baza de date a produselor datele la care produsele medicinale veterinare autorizate sunt introduse pe piață, informațiile privind disponibilitatea fiecărui produs medicinal veterinar în fiecare stat membru în cauză și, după caz, data oricărei suspendări sau revocări a autorizațiilor de comercializare în cauză.
- (7) La cererea autorităților competente, deținătorul autorizației de comercializare pune la dispoziția acestora cantități suficiente de probe pentru a permite efectuarea de controale privind produsele medicinale veterinare introduse pe piața Uniunii.
- (8) La cererea unei autorități competente, deținătorul autorizației de comercializare asigură expertiza tehnică pentru a facilita punerea în aplicare a metodei de analiză pentru detectarea reziduurilor de produse medicinale veterinare în laboratorul de referință al Uniunii Europene desemnat în temeiul Regulamentului (UE) 2017/625.
- (9) La cererea unei autorități competente sau a Agenției, deținătorul autorizației de comercializare transmite, în termenul stabilit în cererea respectivă, date care demonstrează că balanța beneficiu-risc rămâne favorabilă.
- (10) Deținătorul autorizației de comercializare informează fără întârziere autoritatea competentă care a acordat autorizația de comercializare sau Comisia, după caz, cu privire la orice interdicție sau restricție impusă de către o autoritate competentă sau de către o autoritate a unei țări terțe, și cu privire la orice alte informații noi care ar putea influența evaluarea beneficiilor și a riscurilor produsului medicinal veterinar în cauză, inclusiv cu privire la cele care rezultă din procesul de gestionare a semnalelor desfășurat în conformitate cu articolul 81.
- (11) Deținătorul autorizației de comercializare pune la dispoziția autorității competente, a Comisiei sau a Agenției, după caz, în termenul stabilit, toate datele aflate în posesia sa referitoare la volumul de vânzări al produsului medicinal veterinar în cauză.
- (12) Deținătorul autorizației de comercializare înregistrează în baza de date a produselor volumul anual de vânzări pentru fiecare dintre produsele sale medicinale veterinare.

▼B

(13) Deținătorul autorizației de comercializare informează fără întârziere autoritatea competentă care a acordat autorizația de comercializare sau Comisia, după caz, cu privire la orice măsură pe care deținătorul intenționează să o ia pentru a înceta comercializarea unui produs medicinal veterinar, înainte de a întreprinde o astfel de acțiune, împreună cu motivele pentru o astfel de măsură.

*Articolul 59***Întreprinderile mici și mijlocii**

Statele membre iau, în conformitate cu dreptul lor intern, măsurile adecvate pentru a consilia întreprinderile mici și mijlocii cu privire la respectarea cerințelor prezentului regulament.

Secțiunea 3

Modificarea condițiilor autorizațiilor de comercializare*Articolul 60***Variații**

- (1) Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, întocmește o listă cu variațiile care nu necesită evaluare. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).
- (2) Comisia ia în considerare următoarele criterii atunci când adoptă respectivele acte de punere în aplicare menționate la alineatul (1):
- (a) necesitatea unei evaluări științifice a modificărilor pentru a determina riscul pentru sănătatea publică sau a animalelor sau pentru mediu;
 - (b) dacă modificările au sau nu un impact asupra calității, siguranței sau eficacității produsului medicinal veterinar;
 - (c) dacă modificările implică doar o modificare minoră a rezumatului caracteristicilor produsului;
 - (d) dacă modificările sunt de natură administrativă.

*Articolul 61***Variații care nu necesită evaluare**

(1) În cazul în care în lista întocmită în conformitate cu articolul 60 alineatul (1) este inclusă o variație, deținătorul autorizației de comercializare înregistrează modificarea, inclusiv, după caz, rezumatul caracteristicilor produsului, eticheta sau prospectul, în limbile menționate la articolul 7, în baza de date de produse, în termen de 30 de zile de la punerea în aplicare a variației respective.

(2) Dacă este necesar, autoritățile competente sau, în cazul în care produsul medicinal veterinar este autorizat în conformitate cu procedura centralizată de acordare a autorizației de comercializare, Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, modifică autorizația de comercializare în conformitate cu modificarea înregistrată potrivit alineatului (1) din prezentul articol. Actele de punere în aplicare respective se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).

▼B

(3) Autoritatea competentă din statul membru de referință sau, în cazul unei variații a condițiilor unei autorizații de comercializare aprobate prin procedură națională, autoritatea competentă din statul membru vizat ori, Comisia, după caz, informează deținătorul autorizației de comercializare și autoritățile competente din statele membre în cauză dacă variația este aprobată sau respinsă, prin înregistrarea acestei informații în baza de date de produse.

*Articolul 62***Cererea pentru variații care necesită evaluare**

(1) În cazul în care o variație nu este inclusă în lista întocmită în conformitate cu articolul 60 alineatul (1), deținătorul autorizației de comercializare depune la autoritatea competentă care a acordat autorizația de comercializare sau la Agenție, după caz, o cerere pentru o variație care necesită evaluare. Cererile se depun în format electronic.

(2) Cererea menționată la alineatul (1) conține:

(a) o descriere a variației;

(b) datele menționate la articolul 8 care sunt relevante pentru variație;

(c) datele autorizațiilor de comercializare afectate de cerere;

(d) în cazul în care variația conduce la variații subsecvente ale condițiilor aceleiași autorizații de comercializare, o descriere a acestor variații subsecvente;

(e) în cazul în care variația se referă la autorizații de comercializare acordate în temeiul procedurii descentralizate sau a celei de recunoaștere reciprocă, o listă a statelor membre care au acordat respectivele autorizații de comercializare.

*Articolul 63***Modificări subsecvente ale informațiilor despre produs**

În cazul în care o variație implică modificări subsecvente ale rezumatului caracteristicilor produsului, etichetei sau prospectului, modificările respective se consideră ca făcând parte din variație în scopul analizării cererii de variație.

*Articolul 64***Grupuri de variații**

Atunci când deținătorul autorizației de comercializare solicită mai multe variații care nu figurează în lista întocmită în conformitate cu articolul 60 alineatul (1) cu privire la aceeași autorizație de comercializare sau o variație care nu figurează în această listă, cu privire la mai multe autorizații diferite de comercializare, deținătorul autorizației de comercializare poate depune o singură cerere pentru toate variațiile.



Articolul 65

Procedura de repartizare a sarcinilor

(1) Atunci când deținătorul autorizației de comercializare solicită una sau mai multe variații care sunt identice în toate statele membre relevante și care nu figurează în lista întocmită în conformitate cu articolul 60 alineatul (1), cu privire la mai multe autorizații de comercializare ale aceluiași deținător de autorizații de comercializare și care au fost acordate de diferite autorități competente sau de Comisie, respectivul deținător depune o cerere identică la autoritățile competente din toate statele membre relevante și, la Agenție, în cazul unei variații a unui produs medicinal veterinar autorizat prin procedură centralizată.

(2) În cazul în care oricare dintre autorizațiile de comercializare menționate la alineatul (1) din prezentul articol reprezintă o autorizație de comercializare acordată prin procedură centralizată, Agenția evaluează cererea în conformitate cu procedura prevăzută la articolul 66.

(3) În cazul în care niciuna dintre autorizațiile de comercializare menționate la alineatul (1) din prezentul articol nu este o autorizație de comercializare acordată prin procedură centralizată, grupul de coordonare convine cu privire la o autoritate competentă din rândul celor care au acordat autorizațiile de comercializare pentru a evalua cererea în conformitate cu procedura prevăzută la articolul 66.

(4) Comisia poate să adopte, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, măsurile necesare referitoare la funcționarea procedurii de repartizare a sarcinilor. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).

Articolul 66

Procedura privind variațiile care necesită evaluare

(1) În cazul în care o cerere de variație îndeplinește cerințele prevăzute la articolul 62, autoritatea competentă, Agenția, autoritatea competentă convenită în conformitate cu articolul 65 alineatul (3) sau autoritatea competentă din statul membru de referință, după caz, confirmă primirea unei cereri valide în termen de 15 zile.

(2) În cazul în care cererea este incompletă, autoritatea competentă, Agenția, autoritatea competentă convenită în conformitate cu articolul 65 alineatul (3) sau autoritatea competentă din statul membru de referință, după caz, solicită deținătorului autorizației de comercializare să furnizeze informațiile și documentele care lipsesc într-un termen rezonabil.

(3) Autoritatea competentă, Agenția, autoritatea competentă convenită în conformitate cu articolul 65 alineatul (3) sau autoritatea competentă din statul membru de referință, după caz, evaluează cererea și, respectiv, întocmește un raport de evaluare sau un aviz, în conformitate cu articolul 33, cu privire la modificare. Acest raport de evaluare sau aviz se întocmește în termen de 60 zile de la primirea unei cereri valide. În cazul în care evaluarea unei cereri necesită mai mult timp din cauza complexității sale, autoritatea competentă relevantă sau Agenția poate prelungi acest termen la 90 de zile. Într-un astfel de caz, autoritatea competentă relevantă sau Agenția, după caz, informează deținătorul autorizației de comercializare în consecință.

▼B

(4) În termenul menționat la alineatul (3), autoritatea competentă relevantă sau Agenția, după caz, poate solicita deținătorului autorizației de comercializare să transmită informații suplimentare într-un termen stabilit. Procedura se suspendă până la transmiterea informațiilor suplimentare.

(5) În cazul în care avizul menționat la alineatul (3) este pregătit de către Agenție, aceasta îl transmite Comisiei și deținătorului autorizației de comercializare.

(6) În cazul în care avizul menționat la alineatul (3) din prezentul articol este pregătit de către Agenție în conformitate cu articolul 65 alineatul (2), Agenția îl transmite tuturor autorităților competente din statele membre relevante, Comisiei și deținătorului autorizației de comercializare.

(7) În cazul în care raportul de evaluare menționat la alineatul (3) din prezentul articol este pregătit de către autoritatea competentă convenită în conformitate cu articolul 65 alineatul (3), sau de către autoritatea competentă din statul membru de referință, acesta se transmite autorităților competente din toate statele membre relevante și deținătorului autorizației de comercializare.

(8) În cazul în care o autoritate competentă nu este de acord cu raportul de evaluare menționat la alineatul (7) din prezentul articol pe care aceasta l-a primit, se aplică procedura de revizuire prevăzută la articolul 54.

(9) Sub rezerva rezultatului procedurii prevăzute la alineatul (8), dacă este cazul, avizul sau raportul de evaluare menționat la alineatul (3) se transmite fără întârziere deținătorului autorizației de comercializare.

(10) În termen de 15 de zile de la primirea avizului sau a raportului de evaluare, deținătorul autorizației de comercializare poate depune o cerere scrisă la autoritatea competentă, la Agenție, la autoritatea competentă convenită în conformitate cu articolul 65 alineatul (3) sau la autoritatea competentă din statul membru de referință, după caz, solicitând reexaminarea avizului sau a raportului de evaluare. Motivele detaliate pentru solicitarea reexaminării se depun la autoritatea competentă, la Agenție, la autoritatea competentă convenită în conformitate cu articolul 65 alineatul (3) sau la autoritatea competentă din statul membru de referință, după caz, în termen de 60 de zile de la primirea avizului sau a raportului de evaluare.

(11) În termen de 60 de zile de la primirea motivelor cererii de reexaminare, autoritatea competentă, Agenția, autoritatea competentă convenită în conformitate cu articolul 65 alineatul (3) sau autoritatea competentă din statul membru de referință, după caz, reexaminează punctele din aviz sau din raportul de evaluare identificate în cererea de reexaminare prezentată de deținătorul autorizației de comercializare și adoptă un aviz sau un raport de evaluare reexaminat. Motivarea concluziilor se anexează la avizul sau la raportul de evaluare reexaminat.

*Articolul 67***Măsuri adoptate pentru închiderea procedurii privind variațiile care necesită evaluare**

(1) În termen de 30 de zile de la finalizarea procedurii prevăzute la articolul 66 și de la primirea din partea deținătorului autorizației de comercializare a traducerilor complete ale rezumatului caracteristicilor produsului, etichetei și prospectului, autoritatea competentă, Comisia sau

▼B

autoritățile competente din statele membre incluse pe listă în conformitate cu articolul 62 alineatul (2) litera (e), după caz, modifică autorizația de comercializare sau resping variația în conformitate cu avizul sau raportul de evaluare menționat la articolul 66 și informează deținătorul autorizației de comercializare cu privire la motivele respingerii.

(2) În cazul unei autorizații de comercializare prin procedură centralizată, Comisia elaborează un proiect al deciziei care urmează să fie adoptată în ceea ce privește variația. În cazul în care proiectul de decizie nu este în concordanță cu avizul Agenției, Comisia furnizează o explicație detaliată a motivelor pentru nerespectarea avizului Agenției. Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, adoptă o decizie de modificare a autorizației de comercializare sau de respingere a variației. Respectivul acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).

(3) Autoritatea competentă sau Comisia, după caz, notifică fără întârziere deținătorului autorizației de comercializare, autorizația de comercializare modificată.

(4) Autoritatea competentă, Comisia, Agenția sau autoritățile competente din statele membre incluse pe listă în conformitate cu articolul 62 alineatul (2) litera (e), după caz, actualizează în consecință baza de date a produselor.

*Articolul 68***Punerea în aplicare a variațiilor care necesită evaluare**

(1) Un deținător al unei autorizații de comercializare poate pune în aplicare o variație care necesită evaluare numai după ce o autoritate competentă sau Comisia, după caz, a modificat decizia de acordare a autorizației de comercializare în conformitate cu variația respectivă, a stabilit un termen pentru punerea în aplicare și a notificat deținătorul autorizației de comercializare în acest sens, în conformitate cu articolul 67 alineatul (3).

(2) La cererea unei autorități competente sau a Comisiei, deținătorul unei autorizații de comercializare furnizează fără întârziere orice informații referitoare la punerea în aplicare a unei variații.

*Secțiunea 4***Armonizarea rezumatelor caracteristicilor produsului pentru produsele autorizate prin procedură națională***Articolul 69***Domeniul de aplicare al armonizării rezumatelor caracteristicilor produsului pentru un produs medicinal veterinar**

Se elaborează un rezumat armonizat al caracteristicilor produsului în conformitate cu procedura prevăzută la articolele 70 și 71 pentru:

▼B

- (a) produsele medicinale veterinare de referință care au aceeași compoziție calitativă și cantitativă în substanțe active și aceeași formă farmaceutică și pentru care s-au acordat autorizații de comercializare în conformitate cu articolul 47 în state membre diferite pentru același deținător de autorizație de comercializare;
- (b) produsele medicinale veterinare generice și hibride.

*Articolul 70***Procedura de armonizare a rezumatelor caracteristicilor produsului pentru produsele medicinale veterinare de referință**

(1) Autoritățile competente transmit în fiecare an grupului de coordonare o listă a produselor medicinale veterinare de referință și rezumatele caracteristicilor produselor pentru care s-a acordat o autorizație de comercializare în conformitate cu articolul 47 dacă, potrivit autorității competente, acestea ar trebui să facă obiectul procedurii de armonizare a rezumatelor caracteristicilor produsului.

(2) Deținătorul autorizației de comercializare poate solicita procedura de armonizare a rezumatelor caracteristicilor produsului pentru un produs medicinal veterinar de referință, transmitând grupului de coordonare lista cu diferitele denumiri ale respectivului produs medicinal veterinar și diferitele rezumate ale caracteristicilor produsului pentru care s-a acordat autorizația de comercializare în conformitate cu articolul 47 în state membre diferite.

(3) Ținând seama de listele furnizate de statele membre în conformitate cu alineatul (1) sau de orice cerere primită de la un deținător de autorizație de comercializare în conformitate cu alineatul (2), grupul de coordonare elaborează anual și publică o listă a produselor medicinale veterinare de referință ale căror rezumate ale caracteristicilor produsului fac obiectul armonizării și desemnează un stat membru de referință pentru fiecare produs medicinal veterinar de referință în cauză.

(4) La întocmirea listei produselor medicinale veterinare de referință ale căror rezumate ale caracteristicilor produsului fac obiectul armonizării, grupul de coordonare poate decide să acorde prioritate lucrărilor sale referitoare la armonizarea rezumatelor caracteristicilor produsului ținând cont de recomandările Agenției cu privire la clasa sau grupa de produse medicinale veterinare de referință care sunt armonizate în scopul protejării sănătății oamenilor sau animalelor sau a mediului, incluzând măsuri de prevenire a riscului de mediu.

(5) La cererea autorității competente din statul membru de referință menționat la alineatul (3) din prezentul articol, deținătorul autorizației de comercializare furnizează grupului de coordonare un rezumat care prezintă diferențele între rezumatele caracteristicilor produsului, propunerea sa privind armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, privind eticheta și prospectul în conformitate cu articolul 7, însoțite de datele adecvate transmise în conformitate cu articolul 8, relevante pentru propunerea de armonizare în cauză.

▼B

(6) În termen de 180 de zile de la primirea informațiilor menționate la alineatul (5), autoritatea competentă din statul membru de referință examinează, în consultare cu deținătorul autorizației de comercializare, documentele transmise în conformitate cu alineatul (5), pregătește un raport și îl transmite grupului de coordonare și deținătorului autorizației de comercializare.

(7) După primirea raportului, în cazul în care grupul de coordonare convine prin consens asupra rezumatului armonizat al caracteristicilor produsului, autoritatea competentă din statul membru de referință ia act de faptul că există un acord, încheie procedura, informează deținătorul autorizației de comercializare în consecință și transmite deținătorului respectiv rezumatul armonizat al caracteristicilor produsului.

(8) Deținătorul autorizației de comercializare depune la autoritățile competente din fiecare stat membru relevant traducerile necesare ale rezumatului caracteristicilor produsului, ale prospectului și ale etichetei, în conformitate cu articolul 7, în termenul stabilit de grupul de coordonare.

(9) În urma unui acord în conformitate cu alineatul (7), autoritățile competente din fiecare stat membru relevant modifică autorizația de comercializare conform acordului în termen de 30 de zile de la primirea traducerilor menționate la alineatul (8).

(10) Autoritatea competentă din statul membru de referință adoptă măsurile adecvate pentru a obține un acord în cadrul grupului de coordonare înainte de deschiderea procedurii menționate la alineatul (11).

(11) În cazul în care nu se ajunge la acord întrucât, în urma eforturilor menționate la alineatul (10) din prezentul articol, nu există un consens în favoarea unui rezumat armonizat al caracteristicilor produsului, se aplică în mod corespunzător procedura de sesizare în interesul Uniunii menționată la articolele 83 și 84.

(12) Pentru a menține nivelul obținut de armonizare a rezumatului caracteristicilor produsului, orice viitoare variație a autorizațiilor de comercializare în cauză urmează procedura de recunoaștere reciprocă.

*Articolul 71***Procedura de armonizare a rezumatelor caracteristicilor produsului pentru produsele medicinale veterinare generice și hibride**

(1) În cazul în care procedura menționată la articolul 70 a fost închisă și s-a convenit asupra unui rezumat armonizat al caracteristicilor produsului pentru un produs medicinal veterinar de referință, deținătorii autorizațiilor de comercializare pentru produsele medicinale veterinare generice solicită, în termen de 60 de zile de la decizia autorităților competente din fiecare stat membru și în conformitate cu articolul 62, armonizarea următoarelor secțiuni ale rezumatului caracteristicilor produsului pentru produsele medicinale veterinare generice în cauză, după caz:

- (a) specia sau speciile-țintă;
- (b) informațiile clinice menționate la articolul 35 alineatul (1) litera (c);
- (c) perioada de așteptare.

▼B

(2) Prin derogare de la alineatul (1), în cazul unei autorizații de comercializare pentru un produs medicinal veterinar hibrid în baza unor studii preclinice sau studii clinice suplimentare, secțiunile relevante din rezumatul caracteristicilor produsului menționate la alineatul (1) nu se consideră a face obiectul armonizării.

(3) Deținătorii autorizațiilor de comercializare pentru produse medicinale veterinare generice și hibride se asigură că rezumatele caracteristicilor produsului cu privire la produsele lor sunt, în esență, similare cu cele ale produselor medicinale veterinare de referință.

*Articolul 72***Documentația privind siguranța pentru mediu și evaluarea riscurilor pentru mediu ale anumitor produse medicinale veterinare**

Lista menționată la articolul 70 alineatul (1) nu conține niciun produs medicinal veterinar de referință autorizat înainte de 1 octombrie 2005 care este identificat ca fiind potențial dăunător pentru mediu și care nu a făcut obiectul unei evaluări a riscurilor pentru mediu.

În cazul în care produsul medicinal veterinar de referință este autorizat înainte de 1 octombrie 2005 și este identificat ca fiind potențial dăunător pentru mediu și nu a făcut obiectul unei evaluări a riscurilor pentru mediu, autoritatea competentă solicită deținătorului autorizației de comercializare să actualizeze documentația relevantă privind siguranța pentru mediu menționată la articolul 8 alineatul (1) litera (b), ținând seama de revizuirea menționată la articolul 156, precum și, dacă este cazul, evaluarea riscurilor pentru mediu ale produselor medicinale veterinare generice ale produselor medicinale veterinare de referință.

*Secțiunea 5***Farmacovigilență***Articolul 73***Sistemul de farmacovigilență al Uniunii**

(1) Statele membre, Comisia, Agenția și deținătorii autorizațiilor de comercializare colaborează la înființarea și menținerea unui sistem de farmacovigilență al Uniunii pentru a îndeplini sarcini de farmacovigilență cu privire la siguranța și eficacitatea produselor medicinale veterinare autorizate în scopul de a asigura o evaluare continuă a balanței beneficiu-risc.

(2) Autoritățile competente, Agenția și deținătorii autorizațiilor de comercializare iau măsurile necesare pentru a pune la dispoziție mijloace pentru a raporta și a încuraja raportarea următoarelor evenimente adverse suspectate:

- (a) orice reacție nefavorabilă și neintenționată apărută la orice animal determinată de un produs medicinal veterinar;
- (b) orice constatare privind ineficacitatea unui produs medicinal veterinar după administrarea acestuia la un animal, indiferent dacă este sau nu este în concordanță cu rezumatul caracteristicilor produsului;

▼B

- (c) orice incidente de mediu observate în urma administrării unui produs medicinal veterinar la un animal;
- (d) orice reacție nocivă apărută la oameni expuși la un produs medicinal veterinar;
- (e) orice constatare a unei substanțe active din punct de vedere farmacologic sau a unui reziduu marker într-un produs de origine animală care depășește limitele maxime de reziduuri stabilite în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009 după respectarea perioadei de așteptare stabilite;
- (f) orice transmitere suspectată a unui agent infecțios prin intermediul unui produs medicinal veterinar;
- (g) orice reacție nefavorabilă și neintenționată apărută la un animal determinată de un medicament de uz uman.

*Articolul 74***Baza de date de farmacovigilență a Uniunii**

- (1) Agenția, în colaborare cu statele membre, înființează și menține o bază de date a Uniunii privind farmacovigilența pentru raportarea și înregistrarea evenimentelor adverse suspectate menționate la articolul 73 alineatul (2) (denumită în continuare „bază de date de farmacovigilență”), care include, de asemenea, informații referitoare la persoana calificată responsabilă de farmacovigilență astfel cum este menționată la articolul 77 alineatul (8), numerele de referință ale dosarului standard al sistemului de farmacovigilență, rezultatele și efectele procesului de gestionare a semnalelor și rezultatele inspecțiilor de farmacovigilență în conformitate cu articolul 126.
- (2) Baza de date de farmacovigilență se interconectează cu baza de date de produse menționată la articolul 55.
- (3) Agenția, în colaborare cu statele membre și cu Comisia, elaborează specificațiile funcționale pentru baza de date de farmacovigilență.
- (4) Agenția se asigură că informațiile raportate sunt înscrise în baza de date de farmacovigilență și sunt accesibile în conformitate cu articolul 75.
- (5) Baza de date de farmacovigilență se înființează ca o rețea de prelucrare a datelor care permite transmiterea datelor între statele membre, Comisie, Agenție și deținătorii autorizațiilor de comercializare, pentru a asigura că, în eventualitatea unei alerte legate de datele de farmacovigilență, pot fi luate în considerare opțiunile de gestionare a riscurilor și toate măsurile adecvate, astfel cum se menționează la articolele 129, 130 și 134.

*Articolul 75***Accesul la baza de date de farmacovigilență**

- (1) Autoritățile competente au acces deplin la baza de date de farmacovigilență.

▼B

(2) Deținătorii autorizațiilor de comercializare au acces la baza de date de farmacovigilență în ceea ce privește datele referitoare la produsele medicinale veterinare pentru care dețin o autorizație de comercializare și alte date neconfidențiale referitoare la produsele medicinale veterinare pentru care nu dețin o autorizație de comercializare, în măsura necesară pentru ca aceștia să îndeplinească responsabilitățile în domeniul farmacovigilenței care le revin, astfel cum se menționează la articolele 77, 78 și 81.

(3) Publicul are acces la baza de date de farmacovigilență, fără a avea posibilitatea de a modifica informațiile pe care le conține, în ceea ce privește următoarele informații:

- (a) numărul și, în cel mult doi ani de la 28 ianuarie 2022, incidența evenimentelor adverse suspectate raportate în fiecare an, defalcate pe produs medicinal veterinar, specie de animale și tip de eveniment advers suspectat;
- (b) rezultatele și efectele menționate la articolul 81 alineatul (1) care decurg din procesul de gestionare a semnalelor realizat de deținătorul autorizației de comercializare pentru produsele medicinale veterinare sau grupele de produse medicinale veterinare.

*Articolul 76***Raportarea și înregistrarea evenimentelor adverse suspectate**

(1) Autoritățile competente înregistrează în baza de date de farmacovigilență toate evenimentele adverse suspectate care le-au fost raportate și care au avut loc pe teritoriul statului membru de care aparțin, în termen de 30 zile de la primirea raportului privind evenimentele adverse suspectate.

(2) Deținătorii autorizațiilor de comercializare înregistrează în baza de date de farmacovigilență toate evenimentele adverse suspectate care le-au fost raportate și care au avut loc în Uniune sau într-o țară terță sau care au fost publicate în literatura științifică de specialitate cu privire la produsele lor medicinale veterinare autorizate, fără întârziere și în cel mult 30 de zile de la primirea raportului privind evenimentele adverse suspectate.

(3) Agenția poate solicita deținătorului unei autorizații de comercializare, pentru produsele medicinale veterinare autorizate prin procedură centralizată sau pentru produsele medicinale veterinare autorizate prin procedură națională, în cazul în care acestea se încadrează în domeniul de aplicare al unei sesizări în interesul Uniunii menționate la articolul 82, să colecteze date de farmacovigilență specifice, în plus față de datele enumerate la articolul 73 alineatul (2) și să efectueze studii de supraveghere ulterioare introducerii pe piață. Agenția precizează în detaliu motivele cererii, stabilește un termen adecvat și informează în acest sens autoritățile competente.

(4) Autoritățile competente pot solicita deținătorului unei autorizații de comercializare, pentru produsele medicinale veterinare autorizate prin procedură națională, să colecteze date de farmacovigilență specifice, în plus față de datele enumerate la articolul 73 alineatul (2) și să efectueze studii de supraveghere ulterioare introducerii pe piață. Autoritatea competentă precizează în detaliu motivele cererii, stabilește un termen adecvat și informează în acest sens alte autorități competente și Agenția.

*Articolul 77***Responsabilitățile privind farmacovigilența ale deținătorului autorizației de comercializare**

(1) Deținătorii autorizațiilor de comercializare înființează și mențin un sistem pentru colectarea, centralizarea și evaluarea informațiilor referitoare la evenimentele adverse suspectate legate de produsele medicinale veterinare autorizate ale acestora, care le permite să își îndeplinească responsabilitățile privind farmacovigilența (denumit în continuare „sistemul de farmacovigilență”).

(2) Deținătorul autorizației de comercializare dispune de unul sau mai multe dosare standard ale sistemului de farmacovigilență care descriu în detaliu sistemul de farmacovigilență referitor la produsele sale medicinale veterinare autorizate. Pentru fiecare produs medicinal veterinar, deținătorul autorizației de comercializare deține un singur dosar standard al sistemului de farmacovigilență.

(3) Deținătorul autorizației de comercializare desemnează un reprezentant local sau regional care primește rapoartele referitoare la evenimentele adverse suspectate și care este capabil să comunice în limbile statelor membre în cauză.

(4) Deținătorul autorizației de comercializare este responsabil de farmacovigilență privind produsului medicinal veterinar pentru care deține o autorizație de comercializare și evaluează în mod continuu, prin mijloace corespunzătoare, balanța beneficiu-risc a respectivului produs medicinal veterinar și, dacă este necesar, ia măsuri corespunzătoare.

(5) Deținătorul autorizației de comercializare respectă bunele practici de farmacovigilență pentru produsele medicinale veterinare.

(6) Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, adoptă măsurile necesare privind bunele practici de farmacovigilență pentru produsele medicinale veterinare și, de asemenea, privind formatul și conținutul dosarului standard al sistemului de farmacovigilență și rezumatul acestuia. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).

(7) În cazul în care sarcinile privind farmacovigilența au fost contractate de către deținătorul autorizației de comercializare unei părți terțe, sarcinile în cauză se prezintă în detaliu în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență.

(8) Deținătorul autorizației de comercializare desemnează una sau mai multe persoane calificate responsabile de farmacovigilență cărora le revin atribuțiile prevăzute la articolul 78. Aceste persoane calificate locuiesc și lucrează în Uniune și dețin calificările corespunzătoare și sunt în permanență la dispoziția deținătorului autorizației de comercializare. Pentru fiecare dosar standard al sistemului de farmacovigilență se desemnează doar o singură astfel de persoană calificată.

(9) Atribuțiile care revin, conform articolului 78, persoanei calificate responsabile de farmacovigilență menționate la alineatul (8) din prezentul articol pot fi contractate unei părți terțe în condițiile stabilite la alineatul respectiv. În astfel de cazuri, sarcinile în cauză se prezintă în detaliu în contract și se includ în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență.

▼B

(10) Deținătorul autorizației de comercializare, pe baza analizei datelor de farmacovigilență și dacă este necesar, depune fără întârzieri nejustificate o cerere pentru o modificare a condițiilor unei autorizații de comercializare în conformitate cu articolul 62.

(11) Deținătorul autorizației de comercializare nu comunică publicului informații privind farmacovigilența în legătură cu produsele sale medicinale veterinare fără notificarea prealabilă sau simultană cu privire la intenția sa a autorității competente care a acordat autorizația de comercializare sau Agenției, după caz.

Deținătorul autorizației de comercializare se asigură că acest anunț public este prezentat în mod obiectiv și nu să inducă în eroare.

*Articolul 78***Persoana calificată responsabilă de farmacovigilență**

(1) Persoana calificată responsabilă de farmacovigilență astfel cum se menționează la articolul 77 alineatul (8) asigură îndeplinirea următoarelor sarcini:

- (a) elaborează și menține dosarul standard al sistemului de farmacovigilență;
- (b) atribuie numere de referință dosarului standard al sistemului de farmacovigilență și comunică bazei de date de farmacovigilență numărul de referință cu privire la fiecare produs;
- (c) notifică autorităților competente și Agenției, după caz, date cu privire la locul de operare;
- (d) înființează și menține un sistem care asigură faptul că toate evenimentele adverse suspectate care sunt aduse la cunoștința deținătorului autorizației de comercializare sunt colectate și înregistrate astfel încât să fie accesibile în cel puțin un loc din Uniune;
- (e) compilează rapoartele privind evenimentele adverse suspectate menționate la articolul 76 alineatul (2), evaluându-le, dacă este necesar, și înregistrându-le în baza de date de farmacovigilență;
- (f) se asigură că la orice solicitare din partea autorităților competente sau a Agenției privind transmiterea de informații suplimentare necesare pentru evaluarea balanței beneficiu-risc a unui produs medicinal veterinar se răspunde prompt și complet;
- (g) furnizează autorităților competente sau Agenției, după caz, orice alte informații relevante pentru detectarea unei modificări a balanței beneficiu-risc a unui produs medicinal veterinar, inclusiv informații corespunzătoare privind studiile de supraveghere ulterioare introducerii pe piață;
- (h) aplică procesul de gestionare a semnalelor menționat la articolul 81 și se asigură că există modalitățile practice necesare pentru îndeplinirea responsabilităților menționate la articolul 77 alineatul (4);
- (i) monitorizează sistemul de farmacovigilență și se asigură că, dacă este necesar, este pregătit și pus în aplicare un plan adecvat de acțiuni preventive sau corective și, dacă este necesar, asigură modificarea dosarului standard al sistemului de farmacovigilență;

▼B

- (j) se asigură că întreg personalul deținătorului autorizației de comercializare implicat în efectuarea activităților de farmacovigilență beneficiază de instruire continuă;
 - (k) comunică autorităților competente și Agenției orice măsură de reglementare care este luată într-o țară terță și care are legătură cu datele de farmacovigilență, în termen de 21 de zile de la primirea informațiilor respective.
- (2) Persoana calificată menționată la articolul 77 alineatul (8) reprezintă punctul de contact pentru deținătorul autorizației de comercializare în ceea ce privește inspecțiile de farmacovigilență.

*Articolul 79***Responsabilitățile privind farmacovigilența ale autorităților competente și ale Agenției**

- (1) Autoritățile competente stabilesc procedurile necesare pentru a evalua rezultatele și efectele procesului de gestionare a semnalelor înregistrate în baza de date de farmacovigilență în conformitate cu articolul 81 alineatul (2), precum și evenimentele adverse suspectate care le sunt raportate, au în vedere opțiuni de gestionare a riscurilor și iau măsurile adecvate menționate la articolele 129, 130 și 134 cu privire la autorizațiile de comercializare.
- (2) Autoritățile competente pot impune cerințe specifice medicilor veterinari și altor membri ai personalului din domeniul sănătății cu privire la raportarea evenimentelor adverse suspectate. Agenția poate organiza reuniuni sau o rețea pentru grupurile de medici veterinari sau alți membri ai personalului din domeniul sănătății, în cazul în care există o nevoie specifică pentru colectarea, centralizarea sau analizarea datelor specifice de farmacovigilență.
- (3) Autoritățile competente și Agenția fac publice toate informațiile importante privind evenimentele adverse referitoare la utilizarea unui produs medicinal veterinar. Aceasta se realizează în timp util prin orice mijloace de comunicare aflate la dispoziția publicului, notificând în prealabil sau simultan deținătorul autorizației de comercializare.
- (4) Autoritățile competente verifică, prin intermediul controalelor și inspecțiilor menționate la articolele 123 și 126, dacă deținătorii autorizațiilor de comercializare respectă cerințele privind farmacovigilența prevăzute în prezenta secțiune.
- (5) Agenția stabilește procedurile necesare pentru a evalua evenimentele adverse suspectate care i-au fost raportate referitor la produsele medicinale veterinare autorizate prin procedură centralizată și propune Comisiei măsuri de gestionare a riscurilor. Comisia ia măsurile adecvate menționate la articolele 129, 130 și 134 cu privire la autorizațiile de comercializare.
- (6) Autoritatea competentă sau Agenția, după caz, poate oricând să solicite deținătorului autorizației de comercializare să transmită o copie a dosarului standard al sistemului de farmacovigilență. Deținătorul autorizației de comercializare transmite copia respectivă în termen de cel mult șapte zile de la primirea solicitării.



Articolul 80

Delegarea atribuțiilor care revin autorității competente

(1) O autoritate competentă poate delega oricare dintre atribuțiile care îi revin în conformitate cu articolul 79 unei autorități competente dintr-un alt stat membru, cu acordul scris al acesteia din urmă.

(2) Autoritatea competentă care își delegă atribuții informează Comisia, Agenția și alte autorități competente cu privire la delegarea menționată la alineatul (1) și pune această informație la dispoziția publicului.

Articolul 81

Procesul de gestionare a semnalelor

(1) Deținătorii autorizațiilor de comercializare realizează procesul de gestionare a semnalelor pentru produsele medicinale veterinare, dacă este necesar, ținând seama de datele privind vânzările și de alte date relevante de farmacovigilență despre care poate exista în mod rezonabil așteptarea că au cunoștință și care pot fi utile în procesul de gestionare a semnalelor. Aceste date pot include informații științifice obținute din analiza literaturii științifice de specialitate.

(2) În cazul în care rezultatul procesului de gestionare a semnalelor identifică o modificare a balanței beneficiu-risc sau un nou risc, deținătorii autorizațiilor de comercializare îl notifică, fără întârziere și cel târziu în termen de 30 de zile, autorităților competente sau Agenției, după caz, și iau măsurile necesare în conformitate cu articolul 77 alineatul (10).

Deținătorul autorizației de comercializare înregistrează în baza de date de farmacovigilență, cel puțin o dată pe an, toate rezultatele și efectele procesului de gestionare a semnalelor, inclusiv o concluzie privind balanța beneficiu-risc, și, dacă este cazul, trimiteri la literatura științifică de specialitate relevantă.

În cazul produselor medicinale veterinare menționate la articolul 42 alineatul (2) litera (c), deținătorul autorizației de comercializare înregistrează în baza de date de farmacovigilență toate rezultatele și efectele procesului de gestionare a semnalelor, inclusiv o concluzie privind balanța beneficiu-risc, și, dacă este cazul, trimiteri la literatura științifică de specialitate relevantă, în conformitate cu frecvența specificată în autorizația de comercializare.

(3) Autoritățile competente și Agenția pot decide să realizeze un proces specific de gestionare a semnalelor dedicat unui anumit produs medicinal veterinar sau unui grup de produse medicinale veterinare.

(4) În sensul alineatului (3), Agenția și grupul de coordonare împart sarcinile legate de procesul specific de gestionare a semnalelor și selectează în comun, pentru fiecare produs medicinal veterinar sau fiecare grup de produse medicinale veterinare, o autoritate competentă sau Agenția ca fiind responsabilă de acest proces specific de gestionare a semnalelor (denumită în continuare „autoritate principală”).

▼B

(5) La selectarea autorității responsabile, Agenția și grupul de coordonare țin seama de alocarea echitabilă a sarcinilor și evită suprapunerea activităților.

(6) În cazul în care autoritățile competente sau Comisia, după caz, consideră că sunt necesare măsuri ulterioare, acestea iau măsurile adecvate menționate la articolele 129, 130 și 134.

Secțiunea 6**Sesizarea în interesul Uniunii***Articolul 82***Domeniul de aplicare al sesizării în interesul Uniunii**

(1) În cazul în care sunt implicate interesele Uniunii, în special cele privind sănătatea publică sau a animalelor sau privind mediul, referitoare la calitatea, siguranța sau eficacitatea produselor medicinale veterinare, deținătorul autorizației de comercializare, una sau mai multe dintre autoritățile competente din unul sau mai multe state membre sau Comisia pot sesiza Agenția pentru aplicarea procedurii stabilite la articolul 83. Obiectul sesizării se identifică în mod clar.

(2) Deținătorul autorizației de comercializare, autoritatea competentă în cauză sau Comisia informează celelalte părți interesate în consecință.

(3) Autoritățile competente din statele membre și deținătorii autorizațiilor de comercializare transmit Agenției, la cererea acesteia, toate informațiile disponibile referitoare la sesizarea în interesul Uniunii.

(4) Agenția poate limita sesizarea în interesul Uniunii la anumite părți din condițiile autorizației de comercializare.

*Articolul 83***Procedura de sesizare în interesul Uniunii**

(1) Agenția publică pe site-ul său de internet informații cu privire la faptul că a fost realizată o sesizare în conformitate cu articolul 82 și invită părțile interesate să formuleze observații.

(2) Agenția solicită comitetului menționat la articolul 139 să examineze situația sesizată. Comitetul emite un aviz motivat în termen de 120 de zile de la data la care situația i-a fost transmisă spre examinare. Comitetul poate prelungi acest termen cu un nou termen de până la 60 de zile, luând în considerare opiniile deținătorilor autorizațiilor de comercializare în cauză.

(3) Înainte de emiterea avizului, comitetul oferă deținătorilor autorizațiilor de comercializare în cauză posibilitatea de a prezenta explicații într-un anumit termen. Comitetul poate suspenda termenul menționat la alineatul (2) pentru a permite deținătorilor autorizațiilor de comercializare în cauză să pregătească explicațiile.

(4) În vederea examinării situației sesizate, comitetul desemnează unul dintre membrii săi ca raportor. Comitetul poate apela la experți independenți pentru a primi consultanță privind anumite aspecte specifice. Atunci când apelează la experți, comitetul le stabilește sarcinile și specifică termenul de realizare a acestora.

▼B

(5) În termen de 15 zile de la adoptarea de către comitet, Agenția transmite avizul comitetului statelor membre, Comisiei și deținătorilor autorizațiilor de comercializare în cauză, împreună cu un raport de evaluare a unui sau a mai multor produse medicinale veterinare și cu motivele concluziilor acestuia.

(6) În termen de 15 zile de la primirea avizului comitetului, deținătorul autorizației de comercializare poate notifica Agenției, în scris, intenția sa de a solicita reexaminarea avizului respectiv. În acest caz, deținătorul autorizației de comercializare transmite Agenției motivarea detaliată a cererii de reexaminare în termen de 60 de zile de la primirea avizului.

(7) În termen de 60 de zile de la primirea cererii menționate la alineatul (6), comitetul își reexaminează avizul. Motivele concluziilor se anexează la raportul de evaluare menționat la alineatul (5).

*Articolul 84***Decizia adoptată ca urmare a sesizării în interesul Uniunii**

(1) În termen de 15 zile de la primirea avizului menționat la articolul 83 alineatul (5) și sub rezerva procedurilor menționate la articolul 83 alineatele (6) și (7), Comisia pregătește un proiect de decizie. În cazul în care proiectul de decizie nu este în concordanță cu avizul Agenției, Comisia furnizează, de asemenea, o explicație detaliată a motivelor care stau la baza diferențelor, într-o anexă la proiectul de decizie.

(2) Comisia transmite proiectul de decizie statelor membre.

(3) Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, ia o decizie cu privire la sesizarea în interesul Uniunii. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2). Dacă nu se specifică altfel în notificarea de sesizare în conformitate cu articolul 82, decizia Comisiei se aplică produselor medicinale veterinare vizate de sesizare.

(4) În cazul în care produsele medicinale veterinare vizate de sesizare au fost autorizate prin procedura națională, prin procedură de recunoaștere reciprocă sau prin procedură descentralizată, decizia Comisiei menționată la alineatul (3) se adresează tuturor statelor membre și se comunică deținătorilor autorizațiilor de comercializare în cauză spre informare.

(5) Autoritățile competente și deținătorii autorizațiilor de comercializare în cauză iau toate măsurile necesare privind autorizațiile de comercializare pentru produsele medicinale veterinare vizate pentru a se conforma deciziei Comisiei menționate la alineatul (3) din prezentul articol în termen de 30 zile de la comunicarea acesteia, cu excepția cazului în care respectiva decizie prevede un alt termen. Aceste măsuri includ, după caz, o solicitare adresată deținătorului autorizației de comercializare de a depune o cerere pentru o variație menționată la articolul 62 alineatul (1).

(6) În cazul produselor medicinale veterinare autorizate prin procedură centralizată vizate de sesizare, Comisia își transmite decizia menționată la alineatul (3) deținătorului autorizației de comercializare și o comunică, de asemenea, statelor membre.

(7) Produsele medicinale veterinare autorizate prin procedură națională care au făcut obiectul unei proceduri de sesizare se transferă la o procedură de recunoaștere reciprocă.

*CAPITOLUL V***PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE HOMEOPATE***Articolul 85***Produsele medicinale veterinare homeopate**

- (1) Produsele medicinale veterinare homeopate care îndeplinesc condițiile prevăzute la articolul 86 se înregistrează în conformitate cu articolul 87.
- (2) Produsele medicinale veterinare homeopate care nu îndeplinesc condițiile prevăzute la articolul 86 intră sub incidența articolului 5.

*Articolul 86***Înregistrarea produselor medicinale veterinare homeopate**

- (1) Un produs medicinal veterinar homeopat care îndeplinește toate condițiile de mai jos face obiectul unei proceduri de înregistrare:
 - (a) se administrează pe o cale descrisă în Farmacopeea europeană sau, în absența ei, în farmacopeile utilizate în mod oficial în statele membre;
 - (b) are un grad de diluție suficient pentru a garanta siguranța acestuia și nu conține mai mult de o parte la 10 000 de tinctură-mamă;
 - (c) pe eticheta acestuia sau în orice alte informații referitoare la acesta nu figurează nicio indicație terapeutică.
- (2) Statele membre pot stabili proceduri pentru înregistrarea produselor medicinale veterinare homeopate, în plus față de cele prevăzute în prezentul capitol.

*Articolul 87***Cererea și procedura de înregistrare a produselor medicinale veterinare homeopate**

- (1) Cererea de înregistrare a unui produs medicinal veterinar homeopat este însoțită de următoarele documente:
 - (a) denumirea științifică, sau o altă denumire dintr-o farmacopee, a sușei sau a sușelor homeopate, împreună cu precizarea căii de administrare, a formei farmaceutice și a gradului de diluție care urmează a fi înregistrate;
 - (b) un dosar care descrie modul în care sunt obținute și controlate sușa sau sușele homeopate și care justifică utilizarea homeopată a acestora sau a acestora, pe baza unei bibliografii adecvate; în cazul produselor medicinale veterinare homeopate care conțin substanțe biologice, o descriere a măsurilor luate pentru a se asigura absența agenților patogeni;
 - (c) dosarul privind fabricația și controlul pentru fiecare formă farmaceutică și o descriere a metodei de diluție și de potențare;
 - (d) autorizația de fabricație a produselor medicinale veterinare homeopate în cauză;

▼B

- (e) copii ale înregistrărilor obținute pentru aceleași produse medicinale veterinare homeopate în alte state membre;
 - (f) textul care trebuie să apară pe prospectul, pe ambalajul secundar și pe ambalajul primar ale produselor medicinale veterinare homeopate care urmează să fie înregistrate;
 - (g) date referitoare la stabilitatea produsului medicinal veterinar homeopat;
 - (h) în cazul produselor medicinale veterinare homeopate destinate speciilor de animale de la care se obțin produse alimentare, substanțele active sunt acele substanțe active din punct de vedere farmacologic care sunt permise în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009 și cu orice act adoptat în temeiul acestuia.
- (2) O cerere de înregistrare se poate referi la o serie de produse medicinale veterinare homeopate cu aceeași formă farmacologică și derivate din aceeași/aceleași sușă/sușe homeopată/homeopate.
- (3) Autoritatea competentă poate stabili condițiile în care produsul medicinal veterinar homeopat înregistrat poate fi pus la dispoziție.
- (4) Procedura de înregistrare a unui produs medicinal veterinar homeopat se finalizează în termen de 90 de zile de la depunerea unei cereri valide.
- (5) Deținătorul înregistrării unui produs medicinal veterinar homeopat are aceleași obligații ca deținătorul autorizației de comercializare, sub rezerva articolului 2 alineatul (5).
- (6) Înregistrarea unui produs medicinal veterinar homeopat se acordă numai unui solicitant stabilit în Uniune. Cerința de a fi stabilit în Uniune se aplică și deținătorilor înregistrării.

*CAPITOLUL VI***FABRICAREA, IMPORTUL ȘI EXPORTUL***Articolul 88***Autorizațiile de fabricație**

- (1) Este necesară o autorizație de fabricație pentru a efectua oricare dintre următoarele activități:
- (a) fabricarea produselor medicinale veterinare, chiar dacă sunt destinate numai pentru export;
 - (b) implicarea în orice parte a procesului de fabricație a unui produs medicinal veterinar sau de aducere a unui produs medicinal veterinar în starea sa finală, inclusiv implicarea în prelucrarea, asamblarea, ambalarea și reambalarea, etichetarea și reetichetarea, depozitarea, sterilizarea, testarea sau eliberarea acestuia pentru a fi pus la dispoziție ca parte a respectivului proces; sau
 - (c) importul de produse medicinale veterinare.
- (2) Fără a aduce atingere alineatului (1) de la prezentul articol, statele membre pot decide că nu este necesară o autorizație de fabricație pentru prepararea, divizarea, modificările ambalajului sau ale prezentării produselor medicinale veterinare, dacă procesele respective se realizează doar pentru vânzarea cu amănuntul direct către public în conformitate cu articolele 103 și 104.

▼B

- (3) În cazul în care se aplică alineatul (2), prospectul se furnizează pentru fiecare parte separată, iar numărul seriei și data expirării se indică în mod clar.
- (4) Autoritățile competente înregistrează autorizațiile de fabricație pe care le acordă în baza de date privind fabricarea și distribuția angro creată în conformitate cu articolul 91.
- (5) Autorizațiile de fabricație sunt valabile în întreaga Uniune.

*Articolul 89***Cererea de acordare a unei autorizații de fabricație**

- (1) Cererea de acordare a unei autorizații de fabricație se depune la autoritatea competentă din statul membru în care se află unitatea de fabricație.
- (2) O cerere de acordare a unei autorizații de fabricație conține cel puțin următoarele informații:
- (a) produsele medicinale veterinare care urmează să fie fabricate sau importate;
 - (b) numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social al solicitantului;
 - (c) formele farmaceutice care urmează să fie fabricate sau importate;
 - (d) detalii despre locul în care urmează să fie fabricate sau importate produsele medicinale veterinare;
 - (e) o declarație privind faptul că solicitantul îndeplinește cerințele prevăzute la articolele 93 și 97.

*Articolul 90***Procedura de acordare a autorizațiilor de fabricație**

- (1) Înainte de acordarea unei autorizații de fabricație, autoritatea competentă efectuează o inspecție a locului de fabricație.
- (2) Autoritatea competentă poate cere solicitantului să transmită informații suplimentare celor furnizate în cerere în temeiul articolului 89. În cazul în care autoritatea competentă își exercită acest drept, termenul prevăzut la alineatul (4) din prezentul articol se suspendă sau se revocă până când solicitantul transmite informațiile suplimentare necesare.
- (3) O autorizație de fabricație este valabilă numai pentru locul de fabricație și formele farmaceutice specificate în cererea menționată la articolul 89.
- (4) Statele membre stabilesc procedurile de acordare sau de respingere a autorizațiilor de fabricație. Durata acestor proceduri nu depășește 90 de zile de la primirea de către autoritatea competentă a unei cereri de autorizație de fabricație.
- (5) O autorizație de fabricație poate fi acordată provizoriu, cu condiția ca solicitantul să întreprindă acțiuni sau să introducă anumite proceduri într-un termen determinat. În cazul în care o autorizație de fabricație a fost acordată provizoriu, aceasta se suspendă sau se revocă în cazul în care cerințele nu sunt respectate.



Articolul 91

Baza de date privind fabricația și distribuția angro

- (1) Agenția înființează și menține o bază de date a Uniunii privind fabricația, importul și distribuția angro (denumită în continuare „baza de date privind fabricația și distribuția angro”).
- (2) Baza de date privind fabricația și distribuția angro include informații cu privire la acordarea, suspendarea sau revocarea de către autoritățile competente a autorizațiilor de fabricație, a autorizațiilor de distribuție angro, a certificatelor de bună practică de fabricație, precum și a înregistrărilor producătorilor, importatorilor și distribuitorilor de substanțe active.
- (3) Autoritățile competente înregistrează în baza de date privind fabricarea și distribuția angro informațiile despre autorizațiile de fabricație și distribuție angro și certificatele acordate în conformitate cu articolele 90, 94 și 100, împreună cu informații referitoare la importatorii, producătorii și distribuitorii de substanțe active înregistrați în conformitate cu articolul 95.
- (4) Agenția, în colaborare cu statele membre și cu Comisia, elaborează specificații funcționale, inclusiv formatul pentru transmiterea datelor pe cale electronică, pentru baza de date privind fabricația și distribuția angro.
- (5) Agenția se asigură că informațiile raportate în baza de date privind fabricația și distribuția angro sunt centralizate și puse la dispoziție și că informațiile sunt partajate.
- (6) Autoritățile competente au acces deplin la baza de date privind fabricația și distribuția angro.
- (7) Publicul are acces la informațiile din baza de date privind fabricația și distribuția angro, fără a avea posibilitatea de a modifica informațiile respective.

Articolul 92

Modificarea, la cerere, a autorizațiilor de fabricație

- (1) În cazul în care deținătorul unei autorizații de fabricație solicită o modificare a respectivei autorizații de fabricație, durata procedurii de examinare a unei astfel de cereri nu depășește 30 de zile de la data la care autoritatea competentă primește cererea. În cazuri justificate, inclusiv atunci când este necesară o inspecție, autoritatea competentă poate prelunge această perioadă cu 90 de zile.
- (2) Cererea menționată la alineatul (1) include o descriere a modificării solicitate.
- (3) În termenul menționat la alineatul (1), autoritatea competentă poate solicita deținătorului unei autorizații de fabricație să transmită informații suplimentare într-un termen stabilit și poate decide să efectueze o inspecție. Procedura se suspendă până sunt furnizate informațiile suplimentare.
- (4) Autoritatea competentă evaluează cererea menționată la alineatul (1), informează deținătorul autorizației de fabricație cu privire la rezultatul evaluării și, dacă este cazul, modifică autorizația de fabricație și actualizează, dacă este cazul, baza de date privind fabricația și distribuția angro.

*Articolul 93***Obligațiile deținătorului unei autorizații de fabricație**

- (1) Deținătorul unei autorizații de fabricație:
 - (a) are la dispoziția sa spații adecvate și suficiente, echipamente tehnice și instalații de testare pentru activitățile menționate în autorizația sa de fabricație;
 - (b) are la dispoziția sa serviciile a cel puțin unei persoane calificate menționate la articolul 97 și se asigură că persoana calificată își desfășoară activitatea cu respectarea acestui articol;
 - (c) acordă posibilitatea persoanei calificate menționate la articolul 97 să își îndeplinească sarcinile, în special acordându-i acces la toate documentele și spațiile necesare și punându-i la dispoziție toate echipamentele tehnice și instalațiile de testare necesare;
 - (d) notifică autoritatea competentă cu cel puțin 30 de zile înainte de înlocuirea persoanei calificate menționate la articolul 97 sau, în cazul în care notificarea prealabilă nu este posibilă din cauza faptului că înlocuirea este neprevăzută, informează imediat autoritatea competentă;
 - (e) are la dispoziția sa serviciile unui personal care respectă cerințele legale existente în statul membru relevant referitoare atât la fabricație, cât și la controale;
 - (f) permite accesul reprezentanților autorității competente în sedii în orice moment;
 - (g) păstrează evidența detaliată a tuturor produselor medicinale veterinare pe care le furnizează, în conformitate cu articolul 96, și păstrează probe din fiecare serie;
 - (h) furnizează produse medicinale veterinare numai distribuitorilor angro de produse medicinale veterinare;
 - (i) informează imediat autoritatea competentă și deținătorul autorizației de comercializare, dacă obține informații potrivit cărora produsele medicinale veterinare care fac obiectul autorizației sale de fabricație sunt falsificate sau sunt suspectate a fi falsificate, indiferent dacă respectivele produse medicinale veterinare sunt distribuite prin lanțul legal de aprovizionare sau prin mijloace ilegale, inclusiv prin vânzarea ilegală prin intermediul serviciilor societății informaționale;
 - (j) respectă bunele practici de fabricație pentru produsele medicinale veterinare și utilizează ca materiale de start numai substanțe active care au fost fabricate în conformitate cu bunele practici de fabricație a substanțelor active și distribuite în conformitate cu bunele practici de distribuție pentru substanțele active;
 - (k) verifică dacă fiecare producător, distribuitor și importator din cadrul Uniunii de la care deținătorul autorizației de fabricație obține substanțele active este înregistrat de autoritatea competentă din statul membru în care sunt stabiliți producătorul, distribuitorul și importatorul, în conformitate cu articolul 95;
 - (l) efectuează audituri pe baza unei evaluări a riscurilor privind producătorii, distribuitorii și importatorii de la care deținătorul autorizației de fabricație obține substanțele active.

▼B

(2) Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, adoptă măsuri privind bunele practici de fabricație pentru produsele medicinale veterinare și substanțele active folosite ca materiale de start, menționate alineatul (1) litera (j) din prezentul articol. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).

*Articolul 94***CertIFICATELE DE BUNE PRACTICI DE FABRICAȚIE**

(1) În termen de 90 de zile de la inspecție, autoritatea competentă emite un certificat de bune practici de fabricație pentru producător privind locul de fabricație în cauză, dacă în urma inspecției rezultă că producătorul vizat respectă cerințele stabilite în prezentul regulament și actele de punere în aplicare menționate la articolul 93 alineatul (2).

(2) În cazul în care rezultatul inspecției prevăzută la alineatul (1) din prezentul articol arată că producătorul nu respectă bunele practici de fabricație, informațiile respective se înregistrează în baza de date privind fabricația și distribuția angro menționată la articolul 91.

(3) Concluziile la care s-a ajuns în urma unei inspecții efectuate la un producător sunt valabile în întreaga Uniune.

(4) O autoritate competentă, Comisia sau Agenția pot solicita unui producător stabilit într-o țară terță să se supună unei inspecții astfel cum se menționează la alineatul (1), fără a aduce atingere eventualelor acorduri încheiate între Uniune și o țară terță.

(5) Importatorii de produse medicinale veterinare se asigură, înainte ca aceste produse medicinale să fie furnizate în Uniune, că producătorul stabilit într-o țară terță deține un certificat de bune practici de fabricație eliberat de o autoritate competentă sau, în cazul în care țara terță a încheiat un acord cu Uniunea, că există o confirmare echivalentă.

*Articolul 95***IMPORTATORII, PRODUCĂTORII ȘI DISTRIBUITORII DE SUBSTANȚE ACTIVE STABILIȚI ÎN UNIUNE**

(1) Importatorii, producătorii și distribuitorii de substanțe active folosite ca materiale de start în produsele medicinale veterinare care sunt stabiliți în Uniune își înregistrează activitatea la autoritatea competentă a statului membru în care sunt stabiliți și respectă bunele practici de fabricație sau bunele practici de distribuție, după caz.

(2) Formularul pentru înregistrarea activității la autoritatea competentă include cel puțin următoarele informații:

- (a) numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social;
- (b) substanțele active care urmează a fi importate, fabricate sau distribuite;
- (c) informații privind spațiile și echipamentele tehnice.

▼B

(3) Importatorii, producătorii și distribuitorii de substanțe active menționate la alineatul (1) depun formularul de înregistrare la autoritatea competentă cu cel puțin 60 de zile înainte de începerea prevăzută a activității lor. Importatorii, producătorii și distribuitorii de substanțe active în activitate înainte de 28 ianuarie 2022 depun formularul de înregistrare la autoritatea competentă până la 29 martie 2022.

(4) Pe baza unei evaluări a riscurilor, autoritatea competentă poate decide să efectueze o inspecție. În cazul în care autoritatea competentă notifică, în termen de 60 de zile de la primirea formularului de înregistrare, că va avea loc o inspecție, activitatea nu începe înainte ca autoritatea competentă să notifice acordul său ca activitatea să înceapă. Într-un astfel de caz, autoritatea competentă efectuează inspecția și comunică rezultatele inspecției importatorilor, producătorilor și distribuitorilor de substanțe active menționate la alineatul (1), în termen de 60 de zile de la data notificării intenției sale de a efectua inspecția. În cazul în care, în termen de 60 de zile de la primirea formularului de înregistrare, autoritatea competentă nu a notificat că va avea loc o inspecție, activitatea poate începe.

(5) Importatorii, producătorii și distribuitorii de substanțe active menționate la alineatul (1) comunică anual autorității competente modificările care au avut loc în ceea ce privește informațiile furnizate în formularul de înregistrare. Se notifică imediat orice modificare care ar putea avea un impact asupra calității sau siguranței substanțelor active fabricate, importate sau distribuite.

(6) Autoritățile competente introduc informațiile furnizate în conformitate cu alineatul (2) din prezentul articol și cu articolul 132 în baza de date privind fabricația și distribuția angro menționată la articolul 91.

(7) Prezentul articol nu aduce atingere articolului 94.

(8) Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, adoptă măsuri privind bunele practici de distribuție pentru substanțele active utilizate ca materiale de start în produsele medicinale veterinare. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).

*Articolul 96***Păstrarea evidențelor**

(1) Deținătorul unei autorizații de fabricație înregistrează următoarele informații cu privire la toate produsele medicinale veterinare pe care le furnizează:

- (a) data tranzacției;
- (b) denumirea produsului medicinal veterinar și, dacă este cazul, numărul autorizației de comercializare, precum și forma farmaceutică și concentrația, după caz;
- (c) cantitatea livrată;
- (d) numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social destinatarului;
- (e) numărul seriei;
- (f) data expirării.

▼B

(2) Evidențele menționate la alineatul (1) trebuie să poată fi puse la dispoziția autorităților competente în vederea inspectării timp de un an de la data expirării seriei sau timp de cel puțin cinci ani de la înregistrare, reținându-se data cea mai îndepărtată.

*Articolul 97***Persoana calificată responsabilă pentru fabricație și eliberarea seriei**

(1) Deținătorul unei autorizații de fabricație dispune permanent de serviciile a cel puțin unei persoane calificate, care îndeplinește condițiile stabilite în prezentul articol și este responsabilă, în special, de îndeplinirea îndatoririlor specificate la prezentul articol.

(2) Persoana calificată menționată la alineatul (1) deține o diplomă universitară în una sau mai multe dintre următoarele discipline științifice: farmacie, medicină umană, medicină veterinară, chimie, chimie și tehnologie farmaceutică sau biologie.

(3) Persoana calificată menționată la alineatul (1) trebuie să fi acumulat o experiență practică de minimum doi ani în una sau mai multe întreprinderi autorizate pentru fabricarea medicamentelor, în activități legate de asigurarea calității produselor medicinale, de analiza cantitativă a produselor medicinale, de analiza cantitativă a substanțelor active, precum și în activitățile de verificare necesare pentru asigurarea calității produselor medicinale veterinare.

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

(4) Deținătorul autorizației de fabricație, dacă este o persoană fizică, poate să își asume responsabilitatea menționată la alineatul (1) în cazul în care acesta îndeplinește personal condițiile menționate la alineatele (2) și (3).

(5) Autoritatea competentă poate stabili proceduri administrative adecvate pentru a verifica dacă persoana calificată menționată la alineatul (1) îndeplinește condițiile menționate la alineatele (2) și (3).

(6) Persoana calificată menționată la alineatul (1) se asigură că fiecare serie de produse medicinale veterinare este fabricat cu respectarea bunelor practici de fabricație și testat cu respectarea condițiilor autorizației de comercializare. Această persoană calificată elaborează un raport privind controlul în acest sens. Aceste rapoarte privind controlul sunt valabile în întreaga Uniune.

(7) În cazul în care produsele medicinale veterinare sunt importate, persoana calificată menționată la alineatul (1) se asigură că fiecare serie de producție importată a fost supusă în Uniune la o analiză calitativă și cantitativă completă a cel puțin tuturor substanțelor active, precum și la toate celelalte teste necesare pentru asigurarea calității produselor medicinale veterinare în conformitate cu cerințele autorizației de comercializare, precum și că seria fabricată respectă bunele practici de fabricație.

▼B

(8) Persoana calificată menționată la alineatul (1) păstrează evidența fiecărei serii de producție eliberată. Aceste evidențe sunt menținute la zi pe măsură ce operațiunile sunt efectuate și se află la dispoziția autorității competente timp de un an de la data expirării seriei sau timp de cel puțin cinci ani de la înregistrare, reținându-se perioada cea mai lungă.

(9) În cazul în care produse medicinale veterinare fabricate în Uniune sunt exportate și apoi importate înapoi în Uniune dintr-o țară terță, se aplică alineatul (6).

(10) În cazul în care produse medicinale veterinare sunt importate din țări terțe cu care Uniunea a încheiat acorduri în ceea ce privește aplicarea unor standarde de bune practici de fabricație cel puțin echivalente cu cele stabilite în conformitate cu articolul 93 alineatul (2) și se demonstrează că testele menționate la alineatul (6) din prezentul articol au fost efectuate în țara exportatoare, persoana calificată poate elabora raportul privind controlul menționat la alineatul (6) din prezentul articol fără a se efectua testele necesare menționate la alineatul (7) din prezentul articol, cu excepția cazului în care autoritatea competentă a statului membru în care are loc importul dispune altfel.

*Articolul 98***Certificatele produselor medicinale veterinare**

(1) La cererea unui producător sau a unui exportator de produse medicinale veterinare sau a autorităților dintr-o țară terță importatoare, autoritatea competentă sau Agenția certifică faptul că:

- (a) producătorul deține o autorizație de fabricație;
- (b) producătorul deține un certificat de bune practici de fabricație, astfel cum se menționează la articolul 94; sau
- (c) produsul medicinal veterinar în cauză a primit o autorizație de comercializare în statul membru respectiv sau, în cazul unei cereri adresate Agenției, a primit o autorizație de comercializare prin procedură centralizată.

(2) La emiterea unor astfel de certificate, autoritatea competentă sau Agenția, după caz, ia în considerare dispozițiile administrative aplicabile cu privire la conținutul și formatul acestor certificate.

*CAPITOLUL VII***LIVRAREA ȘI UTILIZAREA**

Secțiunea 1

Distribuția angro*Articolul 99***Autorizațiile de distribuție angro**

(1) Distribuția angro a produselor medicinale veterinare este condiționată de deținerea unei autorizații de distribuție angro.

(2) Deținătorii de autorizații de distribuție angro trebuie să fie stabiliți în Uniune.

▼B

- (3) Autorizațiile de distribuție angro sunt valabile în întreaga Uniune.
- (4) Statele membre pot decide că livrarea unor cantități mici de produse medicinale veterinare de la un comerciant cu amănuntul la altul în același stat membru nu intră sub incidența cerinței de a se deține o autorizație de distribuție angro.
- (5) Prin derogare de la alineatul (1), deținătorul unei autorizații de fabricație nu are obligația de a deține o autorizație de distribuție angro pentru produsele medicinale veterinare care fac obiectul autorizației de fabricație.
- (6) Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, adoptă măsuri privind bunele practici de distribuție pentru produsele medicinale veterinare. Respectivul acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).

*Articolul 100***Cererea și procedura privind autorizațiile de distribuție angro**

- (1) Cererea de acordare a unei autorizații de distribuție angro se depune la autoritatea competentă din statul membru în care se află locul sau locurile de distribuție ale distribuitorului angro.
- (2) Solicitantul demonstrează în cerere că următoarele cerințe sunt îndeplinite:
- (a) solicitantul are la dispoziția sa personal competent din punct de vedere tehnic și, în special, cel puțin o persoană desemnată drept persoană responsabilă, care îndeplinește condițiile prevăzute de dreptul intern;
 - (b) solicitantul are la dispoziția sa spații adecvate și suficiente, conforme cu cerințele stabilite de statul membru relevant în ceea ce privește depozitarea și manipularea produselor medicinale veterinare;
 - (c) solicitantul are un plan de acțiune prin care garantează punerea în aplicare efectivă a oricărei retrageri sau rechemări de pe piață dispuse de autoritățile competente sau de Comisie sau întreprinse în cooperare cu producătorul sau cu deținătorul autorizației de comercializare a produsului medicinal veterinar în cauză;
 - (d) solicitantul dispune de un sistem adecvat de păstrare a evidențelor care asigură respectarea cerințelor de la articolul 101;
 - (e) solicitantul are o declarație privind faptul că îndeplinește cerințele menționate la articolul 101.
- (3) Statele membre stabilesc procedurile de acordare, respingere, suspendare, revocare sau modificare a unei autorizații de distribuție angro.
- (4) Durata procedurilor menționate la alineatul (3) nu depășește 90 de zile, după caz, de la data la care autoritatea competentă primește o cerere în conformitate cu dreptul intern.
- (5) Autoritatea competentă:
- (a) informează solicitantul cu privire la rezultatul evaluării;

▼B

- (b) acordă, respinge sau modifică autorizația de distribuție angro; și
- (c) încarcă informațiile relevante din autorizație în baza de date privind fabricația și distribuția angro menționată la articolul 91.

*Articolul 101***Obligațiile distribuitorilor angro**

- (1) Distribuitorii angro obțin produse medicinale veterinare numai de la deținătorii unei autorizații de fabricație sau de la alți deținători ai unei autorizații de distribuție angro.
- (2) Un distribuitor angro furnizează produse medicinale veterinare numai persoanelor autorizate să desfășoare activități de vânzare cu amănuntul într-un stat membru în conformitate cu articolul 103 alineatul (1), altor distribuitori angro de produse medicinale veterinare și altor persoane sau entități în conformitate cu dreptul intern.
- (3) Deținătorul unei autorizații de distribuție angro are în mod permanent la dispoziția sa serviciile a cel puțin unei persoane responsabile pentru distribuția angro.
- (4) În limitele responsabilităților lor, distribuitorii angro asigură livrarea corespunzătoare și continuă a produselor medicinale veterinare persoanelor autorizate în conformitate cu articolul 103 alineatul (1), astfel încât nevoile privind sănătatea animalelor din statul membru relevant să fie acoperite.
- (5) Distribuitorii angro trebuie să respecte bunele practici de distribuție a produselor medicinale veterinare, astfel cum se menționează la articolul 99 alineatul (6).
- (6) Distribuitorii angro informează imediat autoritatea competentă și, după caz, deținătorul autorizației de comercializare cu privire la produsele medicinale veterinare pe care le primesc sau care le sunt oferite despre care constată sau au suspiciuni că sunt falsificate.
- (7) Cu privire la fiecare tranzacție, distribuitorul angro păstrează o evidență detaliată cel puțin în ceea ce privește următoarele informații:
 - (a) data tranzacției;
 - (b) denumirea produsului medicinal veterinar inclusiv, după caz, forma farmaceutică și concentrația;
 - (c) numărul seriei;
 - (d) data expirării produsului medicinal veterinar;
 - (e) cantitatea primită sau furnizată, precizând dimensiunea ambalajului și numărul de ambalaje;

▼B

(f) numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social al furnizorului în caz de cumpărare sau a destinatarului în caz de vânzare.

(8) Cel puțin o dată pe an, deținătorul unei autorizații de distribuție angro efectuează un audit detaliat al stocului și compară intrările și ieșirile înregistrate de produse medicinale veterinare cu produsele medicinale veterinare deținute în stoc la momentul respectiv. Orice discrepanțe constatate se înregistrează. Evidențele se păstrează pentru a fi puse la dispoziția autorităților competente în vederea inspecției timp de cinci ani.

*Articolul 102***Comerțul paralel cu produse medicinale veterinare**

(1) Pentru comerțul paralel cu produse medicinale veterinare, distribuitorul angro se asigură că produsul medicinal veterinar pe care intenționează să îl procure dintr-un stat membru (denumit în continuare „statul membru de origine”) și pe care intenționează să-l distribuie în alt stat membru (denumit în continuare „statul membru de destinație”) au o origine comună cu produsul medicinal veterinar deja autorizat în statul membru de destinație. Produsele medicinale veterinare sunt considerate că au o origine comună în cazul în care îndeplinesc toate condițiile următoare:

- (a) au aceeași compoziție calitativă și cantitativă de substanțe active și excipienți;
- (b) au aceeași formă farmaceutică;
- (c) au aceleași informații clinice și, dacă este cazul, aceeași perioadă de așteptare; și
- (d) au fost fabricate de către același producător sau de către un producător care își desfășoară activitatea sub licență, folosind aceeași formulă.

(2) Produsul medicinal veterinar obținut dintr-un stat membru de origine respectă cerințele de etichetare și regimul lingvistic ale statului membru de destinație.

(3) Autoritățile competente stabilesc proceduri administrative pentru comerțul paralel cu produse medicinale veterinare și procedura administrativă pentru aprobarea cererii de comerț paralel cu astfel de produse.

(4) Autoritățile competente ale statului membru de destinație publică în baza de date de produse menționată la articolul 55 lista produselor medicinale veterinare care sunt comercializate în paralel în respectivul stat membru.

(5) Un distribuitor angro care nu este deținătorul autorizației de comercializare notifică deținătorului autorizației de comercializare și autorității competente a statului membru de origine intenția sa de a comercializa în paralel produsul medicinal veterinar într-un stat membru de destinație.

(6) Fiecare distribuitor angro care intenționează să comercializeze în paralel un produs medicinal veterinar într-un stat membru de destinație trebuie să respecte cel puțin următoarele obligații:

- (a) să depună o declarație la autoritatea competentă din statul membru de destinație și să ia măsurile adecvate pentru a se asigura că distribuitorul angro din statul membru de origine îl va ține la curent cu privire la toate eventualele probleme de farmacovigilență;

▼B

- (b) să notifice deținătorul autorizației de comercializare din statul membru de destinație cu privire la produsul medicinal veterinar care urmează să fie procurat din statul membru de origine în vederea introducerii pe piață în statul membru de destinație, cu cel puțin o lună înainte de depunerea la autoritatea competentă a cererii de comerț paralel cu produsul medicinal veterinar respectiv;
 - (c) să transmită o declarație scrisă autorității competente a statului membru de destinație cu privire la faptul că deținătorul autorizației de comercializare din statul membru de destinație a fost informat în conformitate cu litera (b), împreună cu o copie a notificării respective;
 - (d) să nu comercializeze un produs medicinal veterinar care a fost rechemat de pe piața statului membru de origine sau de destinație din motive legate de calitate, siguranță sau eficacitate;
 - (e) să colecteze informații despre evenimentele adverse suspectate și să le raporteze deținătorului autorizației de comercializare a produsului medicinal veterinar comercializat în paralel.
- (7) Următoarele informații se atașează la lista menționată la alineatul (4) cu privire la toate produsele medicinale veterinare:
- (a) denumirea produsului medicinal veterinar;
 - (b) substanțele active;
 - (c) formele farmaceutice;
 - (d) clasificarea produselor medicinale veterinare în statul membru de destinație;
 - (e) numărul autorizațiilor de comercializare pentru produsele medicinale veterinare în statul membru de origine;
 - (f) numărul autorizațiilor de comercializare pentru produsele medicinale veterinare în statul membru de destinație;
 - (g) numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social ale distribuitorului angro din statul membru de origine și ale distribuitorului angro din statul membru de destinație.
- (8) Prezentul articol nu se aplică produselor medicinale veterinare autorizate prin procedură centralizată.

Secțiunea 2

Vânzarea cu amănuntul*Articolul 103***Vânzarea cu amănuntul a produselor medicinale veterinare și păstrarea evidențelor**

- (1) Normele privind vânzarea cu amănuntul a produselor medicinale veterinare se stabilesc prin dreptul intern, cu excepția cazului în care se prevede altfel în prezentul regulament.
- (2) Fără a se aduce atingere articolul 99 alineatul (4), comercianții cu amănuntul ai produselor medicinale veterinare obțin produse medicinale veterinar numai de la deținătorii unei autorizații de distribuție angro.
- (3) Comercianții cu amănuntul de produse medicinale veterinare păstrează o evidență detaliată a următoarelor informații cu privire la fiecare tranzacție cu produsele medicinale veterinare care se eliberează numai pe bază de prescripție veterinară în temeiul articolului 34:

▼B

- (a) data tranzacției;
- (b) denumirea produsului medicinal veterinar, inclusiv forma farmaceutică și concentrația, după caz;
- (c) numărul seriei;
- (d) cantitatea primită sau furnizată;
- (e) numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social ale furnizorului în caz de cumpărare sau ale destinatarului în caz de vânzare;
- (f) numele și datele de contact ale medicului veterinar care eliberează prescripția și, dacă este cazul, o copie a prescripției veterinare;
- (g) numărul autorizației de comercializare.

(4) În cazul în care statele membre consideră că este necesar, acestea pot solicita comercianților cu amănuntul să păstreze o evidență detaliată cu privire la orice tranzacție cu produse medicinale veterinare care se eliberează fără prescripție veterinară.

(5) Cel puțin o dată pe an, comerciantul cu amănuntul efectuează un audit detaliat al stocului și compară intrările și ieșirile de produse medicinale veterinare înregistrate cu produsele medicinale veterinare deținute în stoc la momentul respectiv. Orice discrepanțe constatate se înregistrează. Rezultatele auditului detaliat și evidențele menționate la alineatul (3) din prezentul articol se păstrează pentru a fi puse la dispoziția autorităților competente în vederea inspectării în conformitate cu articolul 123 timp de cinci ani.

(6) Statele membre pot impune condiții, justificate din motive de protecție a sănătății publice, a sănătății animalelor sau a mediului, cu privire la comerțul cu amănuntul cu produse medicinale veterinare desfășurat pe teritoriul lor, sub rezerva conformității condițiilor respective cu dreptul Uniunii și în măsura în care condițiile respective sunt proporționale și nediscriminatorii.

*Articolul 104***Vânzarea cu amănuntul la distanță a produselor medicinale veterinare**

(1) Persoanele autorizate să furnizeze produse medicinale veterinare în conformitate cu articolul 103 alineatul (1) din prezentul regulament pot oferi produse medicinale veterinare prin intermediul serviciilor societății informaționale în sensul Directivei (UE) 2015/1535 a Parlamentului European și a Consiliului⁽⁷⁾ persoanelor fizice sau juridice stabilite în Uniune, cu condiția ca respectivele produse medicinale veterinare să se elibereze fără prescripție veterinară în temeiul articolului 34 din prezentul regulament și să fie conforme cu prezentul regulament și cu legislația statului membru în care respectivele produse medicinale veterinare sunt comercializate cu amănuntul.

⁽⁷⁾ Directiva (UE) 2015/1535 a Parlamentului European și a Consiliului din 9 septembrie 2015 referitoare la procedura de furnizare de informații în domeniul reglementărilor tehnice și al normelor privind serviciile societății informaționale (JO L 241, 17.9.2015, p. 1).

▼B

(2) Prin derogare de la alineatul (1) din prezentul articol, un stat membru poate permite persoanelor autorizate să furnizeze produse medicinale veterinare în conformitate cu articolul 103 alineatul (1) să ofere produse medicinale veterinare care se eliberează numai pe bază de prescripție veterinară în temeiul articolului 34 prin intermediul serviciilor societății informaționale, cu condiția ca statul membru să fi asigurat un sistem securizat pentru acest tip de furnizare. O astfel de permisiune se acordă numai persoanelor stabilite pe teritoriul lor, iar livrarea se poate face numai pe teritoriul statului membru respectiv.

(3) Statul membru menționat la alineatul (2) se asigură că se aplică măsuri adaptate pentru a garanta că cerințele referitoare la o prescripție veterinară sunt respectate în ceea ce privește punerea la dispoziție prin intermediul serviciilor societății informaționale și notifică Comisia și alte state membre dacă se folosește de derogarea menționată la alineatul (2) și, în cazul în care este necesar, cooperează cu Comisia și cu alte state membre pentru a evita orice consecințe nedorite ale acestei furnizări. Statele membre stabilesc norme referitoare la sancțiuni corespunzătoare pentru a garanta că se respectă normele naționale adoptate, inclusiv norme privind retragerea unor astfel de permisiuni.

(4) Persoanele și activitățile menționate la alineatele (1) și (2) de la prezentul articol se supun controalelor menționate la articolul 123 efectuate de către autoritatea competentă a statului membru în care este stabilit comerciantul cu amănuntul.

(5) În plus față de cerințele privind informațiile prezentate la articolul 6 din Directiva 2000/31/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽⁸⁾, comercianții cu amănuntul care oferă produse medicinale veterinare prin intermediul serviciilor societății informaționale furnizează cel puțin următoarele informații:

- (a) datele de contact ale autorității competente a statului membru în care este stabilit comerciantul cu amănuntul care oferă produsele medicinale veterinare;
- (b) un link către site-ul statului membru în care este stabilit comerciantul, creat în conformitate cu alineatul (8) din prezentul articol;
- (c) logoul comun creat în conformitate cu alineatul (6) din prezentul articol, afișat în mod clar pe fiecare pagină a site-ului care are legătură cu oferta de vânzare la distanță a produselor medicinale veterinare și care conține un link către rubrica aferentă comerciantului cu amănuntul din lista comercianților cu amănuntul cărora li se permite să ofere produse medicinale veterinare spre vânzare la distanță menționată la alineatul (8) litera (c) din prezentul articol.

(6) Comisia va crea un logo comun în temeiul alineatului (7), care să poată fi recunoscut în întreaga Uniune și care permite identificarea statului membru în care este stabilită persoana care oferă produse medicinale veterinare spre vânzare la distanță. Logoul se afișează în mod clar pe site-urile care oferă produse medicinale veterinare spre vânzare la distanță.

(7) Prin intermediul unor acte de punere în aplicare, Comisia adoptă designul logoului comun menționat la alineatul (6) din prezentul articol. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).

⁽⁸⁾ Directiva 2000/31/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 8 iunie 2000 privind anumite aspecte juridice ale serviciilor societății informaționale, în special ale comerțului electronic, pe piața internă („Directiva privind comerțul electronic”) (JO L 178, 17.7.2000, p. 1).

▼B

(8) Fiecare stat membru creează un site de internet destinat vânzării de produse medicinale veterinare la distanță, furnizând cel puțin următoarele informații:

- (a) informații privind dreptul său intern aplicabil oferirii de produse medicinale veterinare spre vânzare la distanță prin intermediul serviciilor societății informaționale, în conformitate cu alineatele (1) și (2), menționând inclusiv faptul că este posibil să existe diferențe între statele membre în ceea ce privește clasificarea furnizării de produse medicinale veterinare;
- (b) informații cu privire la logoul comun;
- (c) o listă de comercianți cu amănuntul stabiliți în statul membru și cărora li se permite să ofere produse medicinale veterinare spre vânzare la distanță prin intermediul serviciilor societății informaționale în conformitate cu alineatele (1) și (2), precum și adresele site-urilor de internet ale respectivilor comercianți cu amănuntul.

(9) Agenția creează un site de internet pentru transmiterea de informații cu privire la logoul comun. Site-ul Agenției menționează în mod explicit că site-urile statelor membre conțin informații cu privire la persoanele cărora li se permite să ofere produse medicinale veterinare spre vânzare la distanță prin intermediul serviciilor societății informaționale în statul membru în cauză.

(10) Statele membre pot impune condiții, justificate din motive de protecție a sănătății publice, pentru comercializarea cu amănuntul, pe teritoriul lor, a produselor medicinale veterinare oferite spre vânzare la distanță prin intermediul serviciilor societății informaționale.

(11) Site-urile create de statele membre conțin un link către site-ul Agenției creat în conformitate cu alineatul (9).

*Articolul 105***Prescripțiile veterinare**

(1) Prescripția veterinară pentru un produs medicinal antimicrobian pentru metafilaxie se eliberează numai după diagnosticarea unei boli infecțioase de către un medic veterinar.

(2) Medicul veterinar trebuie să fie în măsură să furnizeze o justificare pentru prescrierea produselor medicinale veterinare antimicrobiene, în special pentru metafilaxie și profilaxie.

(3) O prescripție veterinară se emite numai în urma unei examinări clinice sau a oricărei alte evaluări corespunzătoare de către un medic veterinar a stării de sănătate a animalului sau a grupului de animale.

(4) Prin derogare de la articolul 4 alineatul (33) și de la alineatul (3) din prezentul articol, un stat membru poate permite ca o prescripție veterinară să fie emisă de către un profesionist, altul decât un medic veterinar, care este calificat în acest sens în conformitate cu dreptul intern în vigoare la data intrării în vigoare a prezentului regulament. Prin astfel de prescripții sunt valabile numai în statul membru respectiv, și nu se pot prescrie produse medicinale antimicrobiene și nici alte produse medicinale veterinare în cazul cărora este necesară diagnosticarea de către un medic veterinar.

Prescripțiilor veterinare eliberate de către un profesionist, altul decât un medic veterinar, li se aplică, *mutatis mutandis*, alineatele (5), (6), (8), (9) și (11) din prezentul articol.

▼B

- (5) O prescripție veterinară conține cel puțin următoarele elemente:
- (a) identificarea animalului sau a grupurilor de animale care urmează să fie tratate;
 - (b) numele și datele de contact complete ale proprietarului sau ale deținătorului de animale;
 - (c) data emiterii;
 - (d) numele și datele de contact complete ale medicului veterinar, inclusiv, în cazul în care este disponibil, numărul profesional;
 - (e) semnătura sau o formă electronică echivalentă de identificare a medicului veterinar;
 - (f) denumirea produsului medicinal prescris, inclusiv substanțele sale active;
 - (g) forma farmaceutică și concentrația;
 - (h) cantitatea prescrisă sau numărul de ambalaje, inclusiv dimensiunile lor;
 - (i) posologia;
 - (j) pentru speciile de animale de la care se obțin produse alimentare, perioada de așteptare, chiar dacă această perioadă este zero;
 - (k) orice atenționări necesare pentru a asigura utilizarea adecvată, inclusiv, dacă este cazul, pentru a asigura utilizarea prudentă a antimicrobienelor;
 - (l) în cazul în care un produs medicinal este prescris în conformitate cu articolele 112, 113 și 114, o declarație în acest sens;
 - (m) în cazul în care un produs medicinal este prescris în conformitate cu articolul 107 alineatele (3) și (4), o declarație în acest sens.
- (6) Cantitatea de produse medicinale veterinare prescrisă se limitează la cantitatea necesară pentru tratamentul sau terapia în cauză. În ceea ce privește produsele medicinale antimicrobiene pentru metafilaxie sau profilaxie, acestea se prescriu doar pentru o durată limitată, care să acopere perioada de risc.
- (7) Prescripțiile veterinare emise în conformitate cu alineatul (3) sunt recunoscute în întreaga Uniune.
- (8) Comisia poate, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, să stabilească un format standard pentru cerințele stabilite la alineatul (5) din prezentul articol. Acest format standard este, de asemenea, pus la dispoziție în versiune electronică. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).
- (9) Produsul medicinal veterinar prescris se furnizează în conformitate cu dreptul intern aplicabil.
- (10) Prescripția veterinară pentru produsele medicinale antimicrobiene este valabilă timp de cinci zile de la data eliberării sale.
- (11) În plus față de cerințele prevăzute la prezentul articol, statele membre pot stabili norme privind păstrarea evidențelor de către medicii veterinari atunci când eliberează prescripții veterinare.

▼B

(12) Fără a aduce atingere dispozițiilor articolul 34, un produs medicinal veterinar clasificat ca eliberându-se numai pe bază de prescripție veterinară în temeiul articolului respectiv poate fi administrat fără prescripție veterinară personal de un medic veterinar, cu excepția cazului în care se prevede altfel în temeiul dreptului intern aplicabil. Medicul veterinar păstrează evidența acestor administrări personale fără prescripție în conformitate cu dreptul intern aplicabil.

Secțiunea 3**Utilizare***Articolul 106***Utilizarea produselor medicinale veterinare**

(1) Produsele medicinale veterinare se utilizează în conformitate cu condițiile autorizației de comercializare.

(2) Utilizarea produselor medicinale veterinare în conformitate cu prezenta secțiune nu aduce atingere articolelor 46 și 47 din Regulamentul (UE) 2016/429.

(3) Statele membre pot stabili orice proceduri pe care le consideră necesare pentru punerea în aplicare a articolelor 110-114 și 116.

(4) Statele membre pot, în cazuri justificate corespunzător, să decidă că un produs medicinal veterinar se administrează numai de către un medic veterinar.

(5) Produsele medicinale veterinare imunologice inactivate menționate la articolul 2 alineatul (3) se utilizează la animalele respective doar în circumstanțe excepționale, în conformitate cu o prescripție veterinară, și în cazul în care nu este autorizat niciun produs medicinal veterinar imunologic pentru speciile-țintă de animale și pentru indicația respectivă.

(6) Comisia adoptă acte delegate în conformitate cu articolul 147 pentru completarea prezentului articol, după cum este necesar, care stabilesc normele cu privire la măsurile adecvate pentru a asigura utilizarea eficace și în condiții de siguranță a produselor medicinale veterinare autorizate și prescrise pentru administrare orală pe alte căi decât furajele medicamentate, precum amestecarea apei de băut cu un produs medicinal veterinar sau amestecarea manuală a unui produs medicinal veterinar în furaje, care sunt administrate de către deținătorul de animale unor animale de la care se obțin produse alimentare. Atunci când adoptă respectivele acte delegate, Comisia ia în considerare avizul științific al Agenției.

*Articolul 107***Utilizarea produselor medicinale antimicrobiene**

(1) Produsele medicinale antimicrobiene nu se administrează ca procedură de rutină și nu sunt folosite pentru a compensa lipsa de igienă, creșterea neadecvată a animalelor sau lipsa îngrijirii și nici pentru a compensa proasta gestionare agricolă.

(2) Produsele medicinale antimicrobiene nu se utilizează la animale ca promotori de creștere sau pentru a crește randamentul producției.

▼B

(3) Produsele medicinale antimicrobiene nu se utilizează pentru profilaxie decât în cazuri excepționale, pentru administrarea la un singur animal sau la un număr limitat de animale, atunci când riscul unei infecții sau al unei boli infecțioase este foarte ridicat, iar consecințele sale pot fi grave.

În astfel de cazuri, utilizarea produselor medicinale antibiotice pentru profilaxie se limitează strict la administrarea la un singur animal, în condițiile prevăzute în primul paragraf.

(4) Produsele medicinale antimicrobiene se utilizează pentru metafilaxie numai atunci când riscul de răspândire a unei infecții sau a unei boli infecțioase în grupul de animale este ridicat și în cazul în care nu sunt disponibile alternative adecvate. Statele membre pot oferi ghiduri în ceea ce privește alte alternative adecvate și sprijină activ elaborarea și aplicarea unor ghiduri care să promoveze înțelegerea factorilor de risc asociați metafilaxiei și să includă criterii pentru punerea în practică a acesteia.

(5) Produsele medicinale care conțin antimicrobienele desemnate menționate la articolul 37 alineatul (5) nu se utilizează în conformitate cu articolele 112, 113 și 114.

(6) Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare și luând în considerare avizul științific al Agenției, creează o listă a antimicrobienelelor care:

- (a) nu se folosesc în conformitate cu articolele 112, 113 și 114; sau
- (b) se folosesc doar în conformitate cu articolele 112, 113 și 114, sub rezerva anumitor condiții;

La adoptarea respectivelor acte de punere în aplicare, Comisia ia în considerare următoarele criterii:

- (a) riscurile pentru sănătatea animalelor sau pentru sănătatea publică în cazul în care antimicrobienele sunt utilizate în conformitate cu articolele 112, 113 și 114
- (b) riscul pentru sănătatea animalelor sau pentru sănătatea publică în cazul apariției unei rezistențe la antimicrobiene;
- (c) disponibilitatea altor tratamente pentru animale;
- (d) disponibilitatea altor tratamente antimicrobiene pentru oameni;
- (e) impactul asupra acvaculturii și agriculturii în cazul în care animalul afectat de boală nu primește niciun tratament.

Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).

(7) Un stat membru poate restricționa suplimentar sau poate interzice utilizarea anumitor antimicrobiene la animale pe teritoriul său în cazul în care administrarea unor astfel de antimicrobiene la animale este în contradicție cu punerea în aplicare a unei politici naționale privind utilizarea prudentă a antimicrobienelelor.

(8) Măsurile adoptate de statele membre în temeiul alineatului (7) trebuie să fie proporționale și justificate.

(9) Statul membru informează Comisia cu privire la toate măsurile pe care le-a adoptat în temeiul alineatului (7).

▼B*Articolul 108***Păstrarea evidențelor de către proprietarii și deținătorii de animale de la care se obțin produse alimentare**

(1) Proprietarii sau, în cazul în care animalele nu sunt crescute de către proprietari, deținătorii de animale de la care se obțin produse alimentare păstrează o evidență a produselor medicinale pe care le utilizează și, dacă este cazul, o copie a prescripției veterinare.

(2) Registrul menționat la alineatul (1) include:

- (a) data primei administrări a produsului medicinal la animale;
- (b) denumirea produsului medicinal;
- (c) cantitatea de produs medicinal administrată;
- (d) numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social ale furnizorului;
- (e) dovada achiziționării produselor medicinale veterinare pe care le folosesc;
- (f) identificarea animalului sau a grupului de animale tratate;
- (g) numele și datele de contact ale medicului veterinar care a prescris produsul medicinal, dacă este cazul;
- (h) perioada de așteptare, chiar dacă această perioadă este zero;
- (i) durata tratamentului.

(3) În cazul în care informațiile care trebuie să fie înregistrate în conformitate cu alineatul (2) din prezentul articol sunt deja disponibile pe copia unei prescripții veterinare sau într-un registru ținut la fermă sau, pentru ecvidee, dacă sunt înregistrate în documentul unic de identificare pe viață menționat la articolul 8 alineatul (4), nu este nevoie ca aceste informații să fie înregistrate separat.

(4) Statele membre pot stabili cerințe suplimentare pentru ținerea evidențelor de către proprietarii și deținătorii de animale de la care se obțin produse alimentare.

(5) Informațiile din aceste evidențe se păstrează pentru a fi puse la dispoziția autorităților competente în vederea inspecției în conformitate cu articolul 123 timp de cel puțin cinci ani.

*Articolul 109***Obligația de a păstra evidențe pentru ecvidee**

(1) Comisia adoptă acte delegate în conformitate cu articolul 147 pentru a completa prezentul regulament în ceea ce privește conținutul și formatul informațiilor necesare în vederea aplicării articolului 112 alineatul (4) și a articolului 115 alineatul (5) și care urmează să fie incluse în documentul unic de identificare pe viață menționat la articolul 8 alineatul (4).

(2) Prin intermediul unor acte de punere în aplicare, Comisia adoptă formulare standard pentru introducerea informațiilor necesare în vederea aplicării articolului 112 alineatul (4) și a articolului 115 alineatul (5) și care urmează să fie incluse în documentul unic de identificare pe viață menționat la articolul 8 alineatul (4). Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).



Articolul 110

Utilizarea produselor medicinale veterinare imunologice

(1) Autoritățile competente pot, în conformitate cu dreptul intern aplicabil, să interzică fabricarea, importul, distribuția, posesia, vânzarea, punerea la dispoziție sau utilizarea produselor medicinale veterinare imunologice pe teritoriul lor sau pe o parte a acestuia dacă este îndeplinită cel puțin una dintre următoarele condiții:

- (a) administrarea produsului la animale poate interfera cu punerea în aplicare a unui program național de diagnostic, control sau eradicare a unor boli ale animalelor;
- (b) administrarea produsului la animale poate provoca dificultăți în certificarea absenței bolii la animalele vii sau în contaminarea alimentelor sau a altor produse obținute de la animalele tratate;
- (c) tulpinile agenților patogeni față de care produsul este destinat să confere imunitate sunt în mare măsură absente ca răspândire geografică pe teritoriul în cauză.

(2) Prin derogare de la articolul 106 alineatul (1) din prezentul regulament și în lipsa unui produs medicinal veterinar de tipul celor menționate la articolul 116 din prezentul regulament, în cazul apariției unui focar al unei boli la articolul 5 din Regulamentul (UE) 2016/429 sau al unei boli emergente în sensul articolului 6 din regulamentul menționat, o autoritate competentă poate permite utilizarea unui produs medicinal veterinar imunologic care nu este autorizat în cadrul Uniunii.

(3) Prin derogare de la articolul 106 alineatul (1) din prezentul regulament, în cazul în care un produs medicinal veterinar imunologic a fost autorizat, dar nu mai este disponibil în cadrul Uniunii pentru o boală care nu este menționată la articolul 5 sau 6 din Regulamentul (UE) 2016/429, dar care este deja prezentă în Uniune, o autoritate competentă, din rațiuni care țin de sănătatea și bunăstarea animalelor și de sănătatea publică, poate să permită, pentru fiecare caz în parte, utilizarea unui produs medicinal veterinar imunologic care nu este autorizat în cadrul Uniunii.

(4) Autoritățile competente informează Comisia fără întârziere atunci când se aplică alineatele (1), (2) sau (3), și transmit, de asemenea, informații privind condițiile impuse pentru punerea în aplicare a dispozițiilor menționate.

(5) În cazul în care un animal urmează a fi exportat într-o țară terță și, din acest motiv, trebuie să respecte anumite reglementări sanitare obligatorii în acea țară terță, o autoritate competentă poate permite, doar pentru animalul în cauză, utilizarea unui produs medicinal veterinar imunologic pentru care nu există o autorizație de comercializare în statul membru relevant, dar a cărui utilizare este permisă în țara terță în care animalul urmează să fie exportat.

Articolul 111

Utilizarea produselor medicinale veterinare de către medici veterinari care prestează servicii în alte state membre

(1) Un medic veterinar care prestează servicii într-un alt stat membru decât cel în care este stabilit (denumit în continuare „statul membru-gazdă”) are dreptul de a deține și de a administra produse medicinale veterinare care nu sunt autorizate în statul membru-gazdă la animale sau grupuri de animale care se află în îngrijirea medicului veterinar, în

▼B

cantitatea necesară, care să nu depășească cantitatea cerută de tratamentul prescris de medicul veterinar, cu condiția îndeplinirii următoarelor condiții:

- (a) pentru produsul medicinal veterinar care urmează să fie administrat animalelor a fost acordată o autorizație de comercializare de către autoritățile competente ale statului membru în care este stabilit medicul veterinar sau de către Comisie;
 - (b) produsele medicinale veterinare în cauză sunt transportate de către medicul veterinar în ambalajul lor original;
 - (c) medicul veterinar urmează bunele practici veterinare aplicate în statul membru-gazdă;
 - (d) medicul veterinar fixează perioada de așteptare specificată pe eticheta sau prospectul pentru produsul medicinal veterinar utilizat;
 - (e) medicul veterinar nu comercializează cu amănuntul niciun produs medicinal veterinar vreunui proprietar sau deținător de animale tratate în statul membru-gazdă cu excepția cazului în care acest fapt este permis în temeiul normelor statului membru-gazdă.
- (2) Alineatul (1) nu se aplică produselor medicinale veterinare imunologice, cu excepția cazului toxinelor și serurilor.

*Articolul 112***Utilizarea produselor medicinale în afara condițiilor autorizației de comercializare în cazul speciilor de animale de la care nu se obțin produse alimentare**

- (1) Prin derogare de la articolul 106 alineatul (1), în cazul în care nu există niciun produs medicinal veterinar autorizat într-un stat membru pentru o indicație care vizează o specie de animale de la care nu se obțin produse alimentare, medicul veterinar responsabil poate, pe răspunderea sa personală directă și, în special, pentru a evita provocarea unei suferințe inacceptabile, să trateze, în mod excepțional, animalele în cauză cu următoarele produse medicinale:
- (a) un produs medicinal veterinar autorizat în temeiul prezentului regulament în statul membru relevant sau într-un alt stat membru pentru a fi utilizat la aceeași specie sau la o altă specie de animale, pentru aceeași indicație sau pentru o altă indicație;
 - (b) în cazul în care nu există niciun produs medicinal veterinar dintre cele menționate la litera (a) de la prezentul alineat, un medicament de uz uman autorizat în conformitate cu Directiva 2001/83/CE sau în temeiul Regulamentului (CE) nr. 726/2004;
 - (c) în cazul în care nu există niciun produs medicinal dintre cele menționate la litera (a) sau (b) de la prezentul alineat, un produs medicinal veterinar preparat extemporaneu, în conformitate cu indicațiile unei prescripții veterinare.

▼B

(2) Cu excepția cazului produselor medicinale veterinare imunologice, atunci când nu sunt disponibile produsele medicinale menționate la alineatul (1), medicul veterinar responsabil poate, pe răspunderea sa personală directă și în special pentru a evita provocarea unei suferințe inacceptabile, să trateze, în mod excepțional, un animal de la care nu se obțin produse alimentare cu un produs medicinal veterinar autorizat într-o țară terță pentru aceeași specie de animale și aceeași indicație.

(3) Medicul veterinar poate administra produsul medicinal personal sau, asumându-și răspunderea, poate însărcina o altă persoană să facă acest lucru, în conformitate cu dreptul intern.

(4) Prezentul articol se aplică, de asemenea, în cazul tratamentului administrat de către un medic veterinar unui animal din specia ecvină, cu condiția ca acesta să fie declarat ca nefiind destinat tăierii pentru consumul uman în documentul unic de identificare pe viață menționat la articolul 8 alineatul (4).

(5) Prezentul articol se aplică, de asemenea, în cazul în care un produs medicinal veterinar autorizat nu este disponibil în statul membru relevant.

*Articolul 113***Utilizarea produselor medicinale în afara condițiilor autorizației de comercializare în cazul speciilor de animale terestre de la care se obțin produse alimentare**

(1) Prin derogare de la articolul 106 alineatul (1), în cazul în care nu există niciun produs medicinal veterinar autorizat într-un stat membru pentru o indicație care vizează o specie de animale terestre de la care se obțin produse alimentare, medicul veterinar responsabil poate, pe răspunderea sa personală directă și în special pentru a evita provocarea unei suferințe inacceptabile, să trateze, în mod excepțional, animalele în cauză cu următoarele produse medicinale:

- (a) un produs medicinal veterinar autorizat în temeiul prezentului regulament în statul membru relevant sau într-un alt stat membru pentru a fi utilizat la aceeași specie sau la o altă specie de animale terestre de la care se obțin produse alimentare, pentru aceeași indicație sau pentru o altă indicație;
- (b) în cazul în care nu există niciun produs medicinal veterinar dintre cele menționate la litera (a) de la prezentul alineat, un produs medicinal veterinar autorizat în temeiul prezentului regulament în statul membru relevant pentru a fi utilizat la o specie de animale de la care nu se obțin produse alimentare pentru aceeași indicație;
- (c) în cazul în care nu există niciun produs medicinal veterinar dintre cele menționate la litera (a) sau (b) de la prezentul alineat, un medicament de uz uman autorizat în conformitate cu Directiva 2001/83/CE sau cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004; sau
- (d) în cazul în care nu există niciun produs medicinal dintre cele menționate la litera (a), (b) sau (c) de la prezentul alineat, un produs medicinal veterinar preparat extemporaneu, în conformitate cu indicațiile unei prescripții veterinare.

(2) Cu excepția cazului produselor medicinale veterinare imunologice, atunci când nu sunt disponibile produsele medicinale la care se face referire la alineatul (1), medicul veterinar responsabil poate, pe răspunderea sa personală directă și în special pentru a evita provocarea unei suferințe inacceptabile, să trateze, în mod excepțional, animale terestre de la care se obțin produse alimentare cu un produs medicinal veterinar autorizat într-o țară terță pentru aceeași specie de animale și cu aceeași indicație.

▼B

(3) Medicul veterinar poate administra produsul medicinal personal sau, asumându-și răspunderea, poate însărcina o altă persoană să facă acest lucru, în conformitate cu dreptul intern.

(4) Substanțele active din punct de vedere farmacologic incluse în produsul medicinal utilizat în conformitate cu alineatele (1) și (2) din prezentul articol sunt permise în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009, precum și cu orice act adoptat în temeiul acestuia.

(5) Prezentul articol se aplică, de asemenea, în cazul în care un produs medicinal veterinar autorizat nu este disponibil în statul membru relevant.

*Articolul 114***Utilizarea produselor medicinale destinate speciilor de animale acvatice de la care se obțin produse alimentare**

(1) Prin derogare de la articolul 106 alineatul (1), în cazul în care nu există niciun produs medicinal veterinar autorizat într-un stat membru pentru o indicație care vizează o specie de animale acvatice de la care se obțin produse alimentare, medicul veterinar responsabil poate, pe răspunderea sa personală directă și în special pentru a evita provocarea unei suferințe inacceptabile, să trateze animalele în cauză cu următoarele produse medicinale:

- (a) un produs medicinal veterinar autorizat în temeiul prezentului regulament în statul membru relevant sau într-un alt stat membru pentru a fi utilizat la aceeași specie sau la o altă specie de animale acvatice de la care se obțin produse alimentare, pentru aceeași indicație sau pentru o altă indicație;
- (b) în cazul în care nu există niciun produs medicinal veterinar menționat la litera (a) de la prezentul alineat, un produs medicinal veterinar autorizat în temeiul prezentului regulament în statul membru relevant sau într-un alt stat membru pentru a fi utilizat la o specie de animale terestre de la care se obțin produse alimentare, care conține o substanță prezentă pe lista întocmită în conformitate cu alineatul (3);
- (c) în cazul în care nu există niciun produs medicinal veterinar dintre cele menționate la litera (a) sau (b) de la prezentul alineat, un medicament de uz uman autorizat în conformitate cu Directiva 2001/83/CE sau cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și care conține substanțe prezente pe lista întocmită în conformitate cu alineatul (3) din prezentul articol; sau
- (d) în cazul în care nu există niciun produs medicinal dintre cele menționate la litera (a), (b) sau (c) de la prezentul alineat, un produs medicinal veterinar preparat extemporaneu, în conformitate cu indicațiile unei prescripții veterinare.

(2) Prin derogare de la alineatul (1) literele (b) și (c) și până la întocmirea listei menționate la alineatul (3), medicul veterinar responsabil poate, pe răspunderea sa personală directă și în special pentru a evita provocarea unei suferințe inacceptabile, să trateze, în mod excepțional, speciile de animale acvatice de la care se obțin produse alimentare dintr-o anumită exploatație cu următoarele produse medicinale:

- (a) un produs medicinal veterinar autorizat în temeiul prezentului regulament în statul membru relevant sau în alt stat membru pentru a fi utilizat la o specie de animale terestre de la care se obțin produse alimentare;
- (b) în cazul în care nu există niciun produs medicinal veterinar dintre cele menționate la litera (a) de la prezentul alineat, un medicament de uz uman autorizat în conformitate cu Directiva 2001/83/CE sau cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

▼B

(3) Comisia întocmește, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, până la 28 ianuarie 2022, o listă a substanțelor folosite în produsele medicinale veterinare autorizate în Uniune pentru a fi utilizate la speciile de animale terestre de la care se obțin produse alimentare sau a substanțelor conținute în medicamentele de uz uman autorizate în Uniune în conformitate cu Directiva 2001/83/CE sau cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004, care pot fi utilizate la specii de animale acvatice de la care se obțin produse alimentare, în conformitate cu alineatul (1) din prezentul articol. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).

Comisia ia în considerare următoarele criterii atunci când adoptă respectivele acte de punere în aplicare:

- (a) riscurile pentru mediu dacă speciile de animale acvatice de la care se obțin produse alimentare sunt tratate cu astfel de substanțe;
- (b) impactul asupra sănătății animalelor și asupra sănătății publice, dacă speciile de animale acvatice de la care se obțin produse alimentare care sunt afectate nu pot primi un antimicrobian inclus pe listă în conformitate cu articolul 107 alineatul (6);
- (c) disponibilitatea sau absența altor produse medicinale, tratamente sau măsuri pentru prevenirea sau tratamentul bolilor sau a anumitor indicații la speciile de animale acvatice de la care se obțin produse alimentare.

(4) Cu excepția produselor medicinale veterinare imunologice, atunci când nu sunt disponibile produsele medicinale la care se face referire la alineatele (1) și (2), medicul veterinar responsabil poate, pe răspunderea sa personală directă și în special pentru a evita provocarea unei suferințe inacceptabile, să trateze, în mod excepțional, speciile de animale acvatice de la care se obțin produse alimentare cu un produs medicinal veterinar autorizat într-o țară terță pentru aceeași specie și aceeași indicație.

(5) Medicul veterinar poate administra produsul medicinal personal sau, asumându-și răspunderea, poate însărcina o altă persoană să facă acest lucru, în conformitate cu dreptul intern.

(6) Substanțele active din punct de vedere farmacologic incluse în produsul medicinal utilizat în conformitate cu alineatele (1), (2) și (4) din prezentul articol sunt permise în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009, precum și cu orice act adoptat în temeiul acestuia.

(7) Acest articol se aplică, de asemenea, în cazul în care un produs medicinal veterinar autorizat nu este disponibil în statul membru relevant.

Articolul 115

Perioada de așteptare pentru produsele medicinale utilizate în afara condițiilor autorizației de comercializare la speciile de animale de la care se obțin produse alimentare

(1) În sensul articolelor 113 și 114, cu excepția cazului în care un produs medicinal utilizat are o perioadă de așteptare menționată în rezumatul caracteristicilor produsului pentru speciile de animale în cauză, medicul veterinar stabilește o perioadă de așteptare în conformitate cu următoarele criterii:

- (a) pentru carnea și organele provenite de la mamifere și păsări de curte și vânat de crescătorie cu pene de la care se obțin produse alimentare, perioada de așteptare este cel puțin:

▼B

- (i) cea mai lungă perioadă de așteptare pentru carne și organe menționată în rezumatul caracteristicilor produsului, înmulțită cu 1,5;
 - (ii) 28 de zile, în cazul în care produsul medicinal nu este autorizat pentru animalele de la care se obțin produse alimentare;
 - (iii) o zi, dacă produsul medicinal are o perioadă de așteptare cu valoarea zero și este utilizat pentru o familie taxonomică diferită de speciile-țintă pentru care este autorizat;
- (b) pentru laptele de la animale care produc lapte pentru consum uman, perioada de așteptare este cel puțin:
- (i) cea mai lungă perioadă de așteptare pentru lapte menționată în rezumatul caracteristicilor produsului pentru orice specie de animale, înmulțită cu 1,5;
 - (ii) șapte zile, în cazul în care produsul medicinal nu este autorizat pentru animale care produc lapte pentru consum uman;
 - (iii) o zi, dacă produsul medicinal are o perioadă de așteptare zero;
- (c) pentru ouăle de la animale care produc ouă pentru consum uman, perioada de așteptare este cel puțin:
- (i) cea mai lungă perioadă de așteptare pentru ouă menționată în rezumatul caracteristicilor produsului pentru orice specie de animale, înmulțită cu 1,5;
 - (ii) 10 zile, în cazul în care produsul nu este autorizat pentru animale care produc ouă pentru consum uman;
- (d) pentru speciile acvatice care produc carne pentru consum uman, perioada de așteptare este cel puțin:
- (i) cea mai lungă perioadă de așteptare pentru oricare dintre speciile acvatice indicate în rezumatul caracteristicilor produsului, înmulțită cu 1,5; și exprimată ca grade-zile;
 - (ii) în cazul în care produsul medicinal este autorizat pentru speciile de animale terestre de la care se obțin produse alimentare, cea mai lungă perioadă de așteptare pentru oricare dintre speciile de animale de la care se obțin produse alimentare indicată în rezumatul caracteristicilor produsului, înmulțită cu 50 și exprimată ca grade-zile, dar fără să depășească 500 grade-zile;
 - (iii) 500 grade-zile, în cazul în care produsul medicinal nu este autorizat pentru speciile de animale de la care se obțin produse alimentare;
 - (iv) 25 grade-zile, dacă cea mai mare perioadă de așteptare pentru orice specie de animale este zero.

▼B

(2) În cazul în care, la calcularea perioadei de așteptare în conformitate cu alineatul (1) litera (a) punctul (i), litera (b) punctul (i), litera (c) punctul (i), litera (d) punctele (i) și (ii) rezultă o fracțiune de zi, perioada de așteptare se rotunjește la cel mai apropiat număr de zile.

(3) Comisia adoptă acte delegate în conformitate cu articolul 147 în scopul de a modifica prezentul articol prin modificarea normelor menționate la alineatele (1) și (4) din respectivul articol, în funcție de noile dovezi științifice.

(4) Pentru albine, medicul veterinar stabilește perioada de așteptare adecvată prin evaluarea situației specifice a stupului sau a stupilor, de la caz la caz și în special a riscului de reziduuri în miere sau în orice alte produse alimentare recoltate din stupi destinate consumului uman.

(5) Prin derogare de la articolul 113 alineatele (1) și (4), Comisia întocmește, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, o listă de substanțe care sunt esențiale pentru tratamentul ecvideelor, sau care aduc un beneficiu clinic suplimentar în raport cu alte opțiuni de tratament disponibile pentru ecvidee și pentru care perioada de așteptare pentru ecvidee este de șase luni. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).

*Articolul 116***Situația sanitară**

Prin derogare de la articolul 106 alineatul (1), o autoritate competentă poate permite utilizarea pe teritoriul său a unor produse medicinale veterinare care nu sunt autorizate în statul membru respectiv, în cazul în care situația sănătății animalelor sau a celei publice o impune și dacă introducerea pe piață a respectivelor produse medicinale veterinare este autorizată într-un alt stat membru.

*Articolul 117***Colectarea și eliminarea deșeurilor de produse medicinale veterinare**

Statele membre se asigură că există în funcțiune sisteme adecvate de colectare și eliminare a deșeurilor de produse medicinale veterinare.

*Articolul 118***Animale sau produse de origine animală importate în Uniune**

(1) Articolul 107 alineatul (2) se aplică, *mutatis mutandis*, în ceea ce privește animalele sau produsele de origine animală exportate din țări terțe în Uniune, iar operatorii din țări terțe nu trebuie să utilizeze antimicrobienele desemnate menționate la articolul 37 alineatul (5) în ceea ce privește animalele sau produsele de origine animală exportate din astfel de țări terțe în Uniune.

(2) Comisia adoptă acte delegate în conformitate cu articolul 147 pentru completarea prezentului articol, specificând normele detaliate necesare referitoare la aplicarea alineatului (1) de la prezentul articol.



Secțiunea 4 Publicitatea

Articolul 119

Publicitatea pentru produsele medicinale veterinare

- (1) Numai produsele medicinale veterinare care sunt autorizate sau înregistrate într-un stat membru pot beneficia de publicitate în acel stat membru, cu excepția cazului în care autoritatea competentă decide altfel, în conformitate cu dreptul intern aplicabil.
- (2) Publicitatea pentru un produs medicinal veterinar redă în mod clar faptul că ea vizează promovarea furnizării, vânzării, prescrierii, distribuției sau utilizării produsului medicinal veterinar.
- (3) Publicitatea nu trebuie formulată astfel încât să sugereze că respectivul produs medicinal veterinar ar putea reprezenta un furaj sau un biocid.
- (4) Publicitatea respectă rezumatul caracteristicilor produsului căruia i se face publicitate.
- (5) Publicitatea nu include informații, în nicio formă, care ar putea fi înșelătoare sau ar putea conduce la o utilizare incorectă a produsului medicinal veterinar.
- (6) Publicitatea încurajează utilizarea responsabilă a produsului medicinal veterinar, prezentându-l în mod obiectiv și fără a-i exagera proprietățile.
- (7) Suspendarea unei autorizații de comercializare exclude, în timpul perioadei de suspendare, orice formă de publicitate a produsului medicinal veterinar în statul membru în care acesta este suspendat.
- (8) Produsele medicinale veterinare nu se distribuie în scopuri promoționale, cu excepția unor cantități mici de mostre.
- (9) Produsele medicinale veterinare antimicrobiene nu se distribuie în scopuri promoționale ca mostre și sub nici o altă formă de prezentare.
- (10) Mostrele menționate la alineatul (8) se etichetează în mod corespunzător, cu indicația că reprezintă mostre, și se înmânează direct medicilor veterinari sau altor persoane care au permisiunea să furnizeze astfel de produse medicinale veterinare, în timpul evenimentelor sponsorizate, sau de către reprezentanți de vânzare, în cursul vizitelor lor.

Articolul 120

Publicitatea pentru produse medicinale veterinare care se eliberează numai pe bază de prescripție veterinară

- (1) Publicitatea pentru produsele medicinale veterinare care se eliberează numai pe bază de prescripție veterinară în conformitate cu articolul 34 este permisă numai atunci când se adresează exclusiv următoarelor persoane:
 - (a) medicilor veterinari;
 - (b) persoanelor care sunt autorizate să furnizeze produse medicinale veterinare în conformitate cu dreptul intern.

▼B

(2) Prin derogare de la alineatul (1) din prezentul articol, publicitatea pentru produse medicinale veterinare care se eliberează numai pe bază de prescripție veterinară în conformitate cu articolul 34 adresată deținătorilor de animale profesioniști poate fi permisă de către statul membru, dacă sunt îndeplinite următoarele condiții:

- (a) publicitatea este limitată la produsele medicinale veterinare imunologice;
 - (b) publicitatea conține o invitație explicită ca deținătorii de animale profesioniști să consulte medicul veterinar cu privire la produsul medicinal veterinar imunologic.
- (3) Fără a aduce atingere alineatelor (1) și (2), este interzisă publicitatea pentru produse medicinale veterinare imunologice inactivate, care sunt fabricate din agenți patogeni și antigeni obținuți de la un animal sau de la animale într-o unitate epidemiologică și utilizate pentru tratamentul animalului respectiv sau a animalelor respective în aceeași unitate epidemiologică sau pentru tratamentul unui animal sau al animalelor într-o unitate cu care există o legătură epidemiologică confirmată.

*Articolul 121***Promovarea produselor medicinale utilizate la animale**

(1) În cazul promovării produselor medicinale către persoane calificate să le prescrie sau să le furnizeze în conformitate cu prezentul regulament, persoanelor în cauză nu li se pot furniza, oferi sau promite cadouri, avantaje pecuniare sau beneficii în natură, cu excepția cazului în care acestea au o valoare simbolică și sunt relevante pentru practica prescrierii sau a furnizării de produse medicinale.

(2) Persoanele calificate să prescrie sau să furnizeze produse medicinale astfel cum se menționează la alineatul (1) nu solicită și nu acceptă niciun stimulente interzis în temeiul alineatului respectiv.

(3) Alineatul (1) nu împiedică oferirea de ospitalitate, în mod direct sau indirect, la evenimente în scopuri pur profesionale și științifice. Această ospitalitate este întotdeauna limitată strict la obiectivele principale ale evenimentului.

(4) Alineatele (1), (2) și (3) nu aduc atingere măsurilor în vigoare sau practicilor comerciale din statele membre referitoare la prețuri, adaosuri și reduceri.

*Articolul 122***Punerea în aplicare a dispozițiilor privind publicitatea**

Statele membre pot stabili orice proceduri consideră necesare pentru punerea în aplicare a articolelor 119, 120 și 121.

*CAPITOLUL VIII***INSPECȚII ȘI CONTROALE***Articolul 123***Controale**

(1) Autoritățile competente desfășoară controale asupra următoarelor persoane:

- (a) producătorii și importatorii de produse medicinale veterinare și de substanțe active;
- (b) distribuitorii de substanțe active;
- (c) deținătorii autorizațiilor de comercializare;

▼B

- (d) deținătorii unei autorizații de distribuție angro;
 - (e) comercianții cu amănuntul;
 - (f) proprietarii și deținătorii de animale de la care se obțin produse alimentare;
 - (g) medicii veterinari;
 - (h) deținătorii unui certificat de înregistrare pentru produse medicinale veterinare homeopate;
 - (i) deținătorii de produse medicinale veterinare menționați la articolul 5 alineatul (6); și
 - (j) orice alte persoane care au obligații în temeiul prezentului regulament.
- (2) Controalele menționate la alineatul (1) se efectuează în mod regulat, în funcție de riscuri, pentru a verifica dacă persoanele menționate la alineatul (1) respectă prezentul regulament.
- (3) Controalele în funcție de riscuri prevăzute la alineatul (2) se efectuează de către autoritățile competente ținând seama de cel puțin:
- (a) riscurile intrinseci asociate cu activitățile persoanelor menționate la alineatul (1) și cu locul de desfășurare a activităților lor;
 - (b) istoricul înregistrărilor în ceea ce privește controalele asupra persoanelor menționate la alineatul (1) și conformitate anterioară;
 - (c) orice informații care ar putea indica neconformități;
 - (d) impactul potențial al neconformității asupra sănătății publice, asupra sănătății și bunăstării animalelor și asupra mediului.
- (4) De asemenea, controalele pot fi efectuate la solicitarea unei autorități competente a unui alt stat membru, a Comisiei sau a Agenției.
- (5) Controalele se efectuează de reprezentanți ai autorității competente.
- (6) În cadrul controalelor se pot efectua inspecții. Astfel de inspecții pot fi neanunțate. În timpul acestor inspecții, reprezentanții autorității competente sunt abilitați cel puțin:
- (a) să inspecteze sediile, echipamentele, mijloacele de transport, înregistrările, documentele și sistemele legate de obiectivul inspecției;
 - (b) să inspecteze și să preleveze probe cu scopul de a le supune unei analize independente efectuate de un laborator oficial pentru controlul produselor medicinale (OMCL) sau de un laborator desemnat în acest scop de către un stat membru;
 - (c) să documenteze orice probe considerate necesare;
 - (d) să efectueze aceleași controale la orice părți care desfășoară sarcinile necesare în temeiul prezentului regulament cu, pentru sau în numele persoanelor menționate la alineatul (1).
- (7) Reprezentanții autorităților competente păstrează o evidență a fiecărui control efectuat și, atunci când este necesar, redactează un raport. Persoana menționată la alineatul (1) este informată imediat în scris de către autoritatea competentă cu privire la orice caz de neconformitate identificat prin intermediul controalelor și are posibilitatea de a depune observații într-un termen stabilit de autoritatea competentă.

▼B

(8) Autoritățile competente dispun de proceduri sau mecanisme pentru a se asigura că personalul care efectuează controalele nu se află în niciun conflict de interese.

*Articolul 124***Audituri efectuate de Comisie**

Comisia poate efectua audituri în statele membre la autoritățile lor competente, cu scopul de a confirma caracterul adecvat al controalelor efectuate de respectivele autorități competente. Astfel de audituri se coordonează cu statul membru relevant și se efectuează în așa fel încât să se evite costuri administrative inutile.

După fiecare audit, Comisia întocmește un raport care conține, dacă este cazul, recomandări adresate statului membru relevant. Comisia transmite proiectul de raport autorității competente în vederea formulării de observații și ia în considerare orice astfel de observații la întocmirea raportului final. Raportul final și observațiile se publică de către Comisie.

*Articolul 125***Certificat de conformitate**

Pentru a verifica dacă datele transmise în vederea obținerii unui certificat de conformitate cu monografiile din Farmacopeea Europeană, organismul de standardizare pentru nomenclaturi și norme de calitate în sensul Convenției referitoare la elaborarea unei farmacopei europene acceptate prin Decizia 94/358/CE ⁽⁹⁾ a Consiliului [Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și a Asistenței Medicale (EDQM)] poate solicita Comisiei sau Agenției să solicite o inspecție din partea unei autorități competente atunci când materialul de start în cauză face obiectul unei monografii din Farmacopeea Europeană.

*Articolul 126***Norme specifice privind inspecțiile de farmacovigență**

(1) Autoritățile competente și Agenția se asigură că toate dosarele standard ale sistemului de farmacovigență din Uniune sunt verificate în mod regulat și că sistemele de farmacovigență sunt aplicate corect.

(2) Agenția coordonează și autoritățile competente efectuează inspecțiile vizând sistemele de farmacovigență pentru produsele medicinale veterinare autorizate în conformitate cu articolul 44.

(3) Autoritățile competente efectuează inspecțiile vizând sistemele de farmacovigență pentru produsele medicinale veterinare autorizate în conformitate cu articolele 47, 49, 52 și 53.

(4) Autoritățile competente ale statelor membre în care se află dosarele standard ale sistemului de farmacovigență efectuează inspecțiile dosarelor standard ale sistemului de farmacovigență.

⁽⁹⁾ Decizia 94/358/CE a Consiliului din 16 iunie 1994 de acceptare, în numele Comunității Europene, a Convenției privind elaborarea unei farmacopei europene (JO L 158, 25.6.1994, p. 17).

▼B

(5) Fără a aduce atingere alineatului (4) de la prezentul articol și în conformitate cu articolul 80, o autoritate competentă poate participa la orice inițiativă de repartizare a sarcinilor și delegare a responsabilităților împreună cu alte autorități competente pentru a evita dublarea inspecțiilor sistemelor de farmacovigilență.

(6) Rezultatele inspecțiilor de farmacovigilență se înregistrează în baza de date de farmacovigilență, astfel cum se menționează la articolul 74.

*Articolul 127***Dovada calității produsului la produsele medicinale veterinare**

(1) Deținătorul autorizației de comercializare are la dispoziția sa rezultatele testelor de control efectuate pe produsul medicinal veterinar sau pe constituenții și pe produsele intermediare din procesul de fabricație, în conformitate cu metodele stabilite în autorizația de comercializare.

(2) În cazul în care o autoritate competentă constată că o serie de produse medicinale veterinare nu este în conformitate cu raportul de control al producătorului sau specificațiile menționate în autorizația de comercializare, autoritatea ia măsuri cu privire la deținătorul autorizației de comercializare și la producător și informează în consecință autoritățile competente ale celorlalte state membre în care este autorizat produsul medicinal veterinar, precum și Agenția, în cazul în care produsul medicinal veterinar este autorizat prin procedură centralizată.

*Articolul 128***Dovada calității produsului la produsele medicinale veterinare imunologice**

(1) În vederea aplicării articolului 127 alineatul (1), autoritățile competente pot solicita deținătorului unei autorizații de comercializare pentru produse medicinale veterinare imunologice să transmită autorităților competente copii ale tuturor rapoartelor de control semnate de persoana calificată în conformitate cu articolul 97.

(2) Deținătorul unei autorizații de comercializare pentru produse medicinale veterinare imunologice se asigură că se păstrează în stoc un număr adecvat de probe reprezentative din fiecare serie de produs medicinal veterinar cel puțin până la data expirării și, la cerere, furnizează cu promptitudine probele autorităților competente.

(3) În cazul în care este necesar din motive legate de sănătatea oamenilor sau a animalelor, o autoritate competentă poate solicita deținătorului unei autorizații de comercializare pentru un produs medicinal veterinar imunologic să transmită probe din seriile de produs în vrac sau de produse medicinale veterinare imunologice în vederea efectuării de controale de către un laborator oficial pentru controlul produselor medicinale, înainte ca produsul să fie introdus pe piață.

▼B

(4) La solicitarea unei autorități competente, deținătorul autorizației de comercializare furnizează cu promptitudine probele menționate la alineatul (2), împreună cu rapoartele de control menționate la alineatul (1), pentru efectuarea unor teste de control. Autoritatea competentă informează autoritățile competente din alte state membre în care produsul medicinal veterinar imunologic este autorizat, precum și Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și a Asistenței Medicale (EDQM) și Agenția, în cazul în care produsul medicinal veterinar imunologic este autorizat prin procedură centralizată, cu privire la intenția sa de a controla seriile de produs medicinal veterinar imunologic.

(5) Pe baza rapoartelor de control prevăzute în prezentul capitol, laboratorul responsabil de control repetă, pe probele furnizate, toate testele efectuate de către producător asupra produsului medicinal veterinar imunologic finit, în conformitate cu specificațiile relevante din dosarul autorizației de comercializare.

(6) Lista testelor care urmează să fie repetate de către laboratorul responsabil de control se limitează la teste justificate, cu condiția ca toate autoritățile competente din statele membre relevante, și, dacă este cazul, Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și a Asistenței Medicale (EDQM) să fie de acord cu respectiva limitare.

Pentru produsele medicinale veterinare imunologice autorizate prin procedură centralizată, lista testelor care urmează să fie repetate de către laboratorul de control se poate reduce numai cu acordul Agenției.

(7) Autoritățile competente recunosc rezultatele testelor menționate la alineatul (5).

(8) Cu excepția cazului în care Comisia este informată că este necesară o perioadă mai îndelungată pentru efectuarea testelor, autoritățile competente se asigură că un astfel de control se finalizează în termen de 60 de zile de la primirea probelor și a rapoartelor de control.

(9) În același termen, autoritatea competentă informează autoritățile competente ale altor state membre relevante, Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și a Asistenței Medicale (EDQM), deținătorul autorizației de comercializare și, dacă este cazul, producătorul, cu privire la rezultatul testelor.

(10) Autoritatea competentă verifică dacă sunt validate procesele de fabricație utilizate în fabricarea produselor medicinale veterinare imunologice și dacă se asigură uniformitatea seriilor.

*CAPITOLUL IX***RESTRICȚII ȘI SANCTIUNI***Articolul 129***Restricții temporare din motive de siguranță**

(1) În cazul unui risc pentru sănătatea publică sau a animalelor sau pentru mediu care necesită o acțiune urgentă, autoritatea competentă și, în cazul produselor medicinale veterinare autorizate prin procedură centralizată, Comisia, pot impune din motive de siguranță restricții

▼B

temporare deținătorul autorizației de comercializare și altor persoane cărora le revin obligații în temeiul prezentului regulament. Aceste restricții temporare din motive de siguranță pot include:

- (a) restricționarea furnizării produsului medicinal veterinar la cererea autorității competente și, în cazul produselor medicinale veterinare autorizate prin procedură centralizată, de asemenea la cererea Comisiei adresată autorității competente;
- (b) restricționarea utilizării produsului medicinal veterinar la cererea autorității competente și, în cazul produselor medicinale veterinare autorizate prin procedură centralizată, de asemenea la cererea Comisiei adresată autorității competente;
- (c) suspendarea autorizației de comercializare de către autoritatea competentă care a acordat respectiva autorizație de comercializare, și, în cazul produselor medicinale veterinare autorizate prin procedură centralizată, de către Comisie.

(2) Cel târziu în următoarea zi lucrătoare, autoritatea competentă în cauză informează celelalte autorități competente și Comisia cu privire la orice restricții temporare impuse din motive de siguranță. În cazul autorizațiilor de comercializare acordate prin procedură centralizată, Comisia informează simultan autoritățile competente cu privire la restricțiile temporare impuse din motive de siguranță.

(3) Odată cu impunerea unei restricții în conformitate cu alineatul (1) de la prezentul articol, autoritățile competente și Comisia pot sesiza Agenția, în conformitate cu articolul 82.

(4) Acolo unde este cazul, deținătorul autorizației de comercializare depune o cerere de variație a condițiilor autorizației de comercializare în conformitate cu articolul 62.

*Articolul 130***Suspendarea, revocarea sau variația condițiilor autorizațiilor de comercializare**

(1) Autoritatea competentă sau, în cazul autorizațiilor de comercializare acordate prin procedură centralizată, Comisia suspendă sau revocă autorizația de comercializare sau solicită deținătorului autorizației de comercializare să depună o cerere de variație a condițiilor autorizației de comercializare dacă balanța beneficiu-risc a produsului medicinal veterinar nu mai este favorabilă sau nu este suficientă pentru a asigura siguranța alimentară.

(2) Autoritatea competentă sau, în cazul autorizațiilor de comercializare acordate prin procedură centralizată, Comisia revocă autorizația de comercializare dacă deținătorul autorizației de comercializare nu mai îndeplinește cerința privind stabilirea în Uniune menționată la articolul 5 alineatul (4).

(3) Autoritatea competentă sau, în cazul autorizațiilor de comercializare acordate prin procedură centralizată, Comisia poate suspenda sau revoca autorizația de comercializare sau poate solicita deținătorului autorizației de comercializare să depună o cerere pentru o variație a condițiilor autorizației de comercializare, după caz, pentru unul sau mai multe dintre următoarele motive:

▼B

- (a) deținătorul autorizației de comercializare nu respectă cerințele prevăzute la articolul 58;
- (b) deținătorul autorizației de comercializare nu respectă cerințele prevăzute la articolul 127;
- (c) sistemul de farmacovigilență stabilit în conformitate cu articolul 77 alineatul (1) este necorespunzător;
- (d) deținătorul autorizației de comercializare nu își îndeplinește obligațiile stabilite la articolul 77;
- (e) persoana calificată responsabilă de farmacovigilență nu își îndeplinește sarcinile stabilite la articolul 78.

(4) În sensul alineatelor (1), (2) și (3), în cazul autorizațiilor de comercializare acordate prin procedură centralizată, înainte de a lua măsuri, Comisia solicită, dacă este cazul, avizul Agenției într-un termen pe care îl stabilește în funcție de urgența problemei, în scopul de a examina motivele menționate la respectivele alineate. Deținătorul autorizației de comercializare a produsului medicinal veterinar este invitat să furnizeze explicații verbale sau scrise într-un termen stabilit de Comisie.

După emiterea avizului de către Agenție, Comisia adoptă, dacă este cazul, măsuri provizorii, care se aplică imediat. Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, ia o decizie finală. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).

(5) Statele membre stabilesc proceduri pentru aplicarea alineatelor (1), (2) și (3).

*Articolul 131***Suspendarea sau revocarea unei autorizații de distribuție angro**

(1) În caz de nerespectare a cerințelor stabilite la articolul 101 alineatul (3), autoritatea competentă suspendă sau revocă autorizația de distribuție angro a produselor medicinale veterinare.

(2) În caz de nerespectare a cerințelor stabilite la articolul 101, cu excepția alineatului (3) din respectivul articol, autoritatea competentă poate, fără a aduce atingere altor măsuri adecvate în temeiul dreptului intern, să ia una sau mai multe dintre următoarele măsuri:

- (a) să suspende autorizația de distribuție angro;
- (b) să retragă autorizația de distribuție angro pentru una sau mai multe categorii de produse medicinale veterinare;
- (c) să revoce autorizația de distribuție angro pentru una sau mai multe categorii de produse medicinale veterinare.

*Articolul 132***Eliminarea importatorilor, producătorilor și distribuitorilor de substanțe active din baza de date privind fabricația și distribuția angro**

În cazul în care importatorii, producătorii și distribuitorii de substanțe active nu respectă cerințele stabilite la articolul 95, autoritatea competentă elimină, temporar sau definitiv, respectivii importatori, producători și distribuitori din baza de date privind fabricația și distribuția angro.

*Articolul 133***Suspendarea sau revocarea autorizațiilor de fabricație**

În caz de nerespectare a cerințelor stabilite la articolul 93, autoritatea competentă ia, fără a aduce atingere altor măsuri adecvate în temeiul dreptului intern, una sau mai multe dintre următoarele măsuri:

- (a) suspendă fabricarea produselor medicinale veterinare;
- (b) suspendă importurile de produse medicinale veterinare din țări terțe;
- (c) suspendă sau revocă autorizația de fabricație pentru una sau mai multe forme farmaceutice;
- (d) suspendă sau revocă autorizația de fabricație pentru una sau mai multe activități într-unul sau mai multe locuri de fabricație.

*Articolul 134***Interzicerea livrării de produse medicinale veterinare**

(1) În cazul unui risc pentru sănătatea publică sau a animalelor ori pentru mediu, autoritatea competentă sau, în cazul produselor medicinale veterinare autorizate prin procedură centralizată, Comisia interzice livrarea unui produs medicinal veterinar și solicită deținătorului autorizației de comercializare sau furnizorilor să înceteze livrarea sau să recheme produsul medicinal veterinar de pe piață în cazul în care este îndeplinită oricare dintre următoarele condiții:

- (a) balanța beneficiu-risc a produsului medicinal veterinar nu mai este favorabilă;
- (b) compoziția calitativă sau cantitativă a produsului medicinal veterinar nu este cea specificată în rezumatul caracteristicilor produsului menționat la articolul 35;
- (c) perioada de așteptare recomandată este insuficientă pentru a asigura siguranța alimentară;
- (d) testele de control menționate la articolul 127 alineatul (1) nu au fost efectuate; sau
- (e) etichetarea incorectă ar putea conduce la un risc grav pentru sănătatea animalelor sau pentru sănătatea publică.

(2) Autoritățile competente sau Comisia pot limita interdicția de furnizare și rechemarea de pe piață a seriilor de producție contestate din produsul medicinal veterinar vizat.

*Articolul 135***Sancțiuni impuse de statele membre**

(1) Statele membre stabilesc norme privind sancțiunile aplicabile în cazurile de nerespectare a prezentului regulament și adoptă toate măsurile necesare pentru a se asigura că acestea sunt aplicate. Sancțiunile prevăzute trebuie să fie efective, proporționale și cu efect de descurajare.

Statele membre notifică normele și măsurile respective Comisiei până la 28 ianuarie 2022 și notifică fără întârziere orice modificare ulterioară a acestor norme și măsuri.

▼B

(2) Autoritățile competente asigură publicarea de informații referitoare la tipul și numărul cazurilor în care au fost impuse sancțiuni financiare, ținând cont de interesul legitim al părților în cauză în ceea ce privește protecția secretelor lor comerciale.

(3) Statele membre informează imediat Comisia cu privire la orice litigiu inițiat pentru încălcarea prezentului regulament împotriva deținătorilor autorizațiilor de comercializare pentru produse medicinale veterinare autorizate prin procedură centralizată.

Articolul 136

Sancțiuni financiare impuse de Comisie deținătorilor autorizațiilor de comercializare pentru produse medicinale veterinare autorizate prin procedură centralizată

(1) Comisia poate impune sancțiuni financiare sub formă de amenzi sau de daune cominatorii deținătorilor autorizațiilor de comercializare pentru produse medicinale veterinare autorizate prin procedură centralizată în temeiul prezentului regulament, în cazul în care aceștia nu respectă oricare dintre obligațiile prevăzute în anexa III aferente autorizațiilor de comercializare.

(2) În măsura în care acest lucru este prevăzut în mod expres în actele delegate menționate la alineatul (7) litera (b), Comisia poate să impună sancțiunile financiare menționate la alineatul (1) și unei/unor entități juridice, alta/altele decât deținătorul autorizației de comercializare, cu condiția ca aceste entități să facă parte din aceeași entitate economică din care face parte deținătorul autorizației de comercializare și ca aceste entități:

- (a) să fi exercitat o influență decisivă asupra deținătorului autorizației de comercializare; sau
- (b) să fi fost implicate într-o astfel de încălcare a obligațiilor de către deținătorul autorizației de comercializare sau să fi putut interveni împotriva încălcării.

(3) În cazul în care Agenția sau o autoritate competentă a unui stat membru consideră că un deținător al autorizației de comercializare a încălcat oricare dintre obligațiile menționate la alineatul (1), poate solicita Comisiei să investigheze dacă trebuie să impună sancțiuni financiare în temeiul alineatului respectiv.

(4) Pentru a determina oportunitatea impunerii unei sancțiuni financiare și cuantumul adecvat al acesteia, Comisia ține seama de principiile eficienței, proporționalității și disuasiunii, precum și, după caz, de gravitatea și de efectele încălcării obligației.

(5) În sensul alineatului (1), Comisia ia, de asemenea, în considerare:

- (a) orice procedură privind încălcarea obligațiilor inițiată de un stat membru împotriva aceluiași deținător al autorizației de comercializare, pe baza aceluiași temeiuri juridice și a aceluiași fapte; și
- (b) orice sancțiuni, inclusiv penalități, impuse deja aceluiași deținător al autorizației de comercializare, pe baza aceluiași temeiuri juridice și a aceluiași fapte.

(6) În cazul în care constată că deținătorul autorizației de comercializare a încălcat, intenționat sau din culpă, obligațiile sale prevăzute la alineatul (1), Comisia poate adopta o decizie de impunere a unei amenzi care să nu depășească 5 % din cifra de afaceri realizată în Uniune de deținătorul autorizației de comercializare în exercițiul financiar precedent datei acestei decizii.

▼B

În cazul în care deținătorul autorizației de comercializare continuă să încalce obligațiile sale prevăzute la alineatul (1), Comisia poate adopta o decizie de obligare la plata de daune cominatorii pe zi de întârziere care să nu depășească 2,5 % din cifra de afaceri medie zilnică realizată în Uniune de deținătorul autorizației de comercializare în exercițiul financiar precedent datei acestei decizii.

Daunele cominatorii pot fi impuse pe o perioadă începând de la data notificării deciziei respective a Comisiei până la încetarea încălcării de către deținătorul autorizației de comercializare a obligațiilor prevăzute la alineatul (1).

(7) Comisia adoptă acte delegate, în conformitate cu articolul 147 pentru a completa prezentul regulament prin stabilirea următoarelor aspecte:

- (a) procedurile care trebuie aplicate de Comisie atunci când impune amenzi sau daune cominatorii, inclusiv normele privind inițierea procedurii, măsurile de cercetare judiciară, dreptul la apărare, accesul la dosare, reprezentarea juridică și confidențialitatea;
- (b) normele detaliate suplimentare privind impunerea de către Comisie a unor sancțiuni financiare altor entități juridice decât deținătorul autorizației de comercializare;
- (c) norme privind durata procedurii și termenele de prescripție;
- (d) elementele care trebuie luate în considerare de Comisie la stabilirea nivelului amenzilor și al daunelor cominatorii și la impunerea acestora, precum și la stabilirea condițiilor și metodelor de colectare a acestora.

(8) În cursul desfășurării anchetei privind încălcarea oricăreia dintre obligațiile prevăzute la alineatul (1), Comisia poate coopera cu autoritățile naționale competente și se poate baza pe resurse furnizate de Agenție.

(9) În cazul în care adoptă o decizie de aplicare a unei sancțiuni financiare, Comisia publică un rezumat succint al cazului, inclusiv numele deținătorilor autorizațiilor de comercializare implicați, precum și cuantumul și motivele sancțiunilor financiare impuse, ținând cont de interesul legitim al deținătorilor autorizațiilor de comercializare de protejare a secretelor lor comerciale.

(10) Curtea de Justiție a Uniunii Europene are competența de fond pentru a analiza deciziile prin care Comisia a impus sancțiuni financiare. Curtea de Justiție a Uniunii Europene poate anula, reduce sau majora amenda sau daunele cominatorii aplicate de Comisie.

*CAPITOLUL X***REȚEAUA DE REGLEMENTARE***Articolul 137***Autoritățile competente**

(1) Statele membre desemnează autoritățile competente pentru îndeplinirea sarcinilor prevăzute de prezentul regulament.

(2) Statele membre se asigură că sunt disponibile resurse financiare adecvate pentru a asigura personalul și celelalte resurse necesare pentru ca autoritățile competente să efectueze activitățile necesare în temeiul prezentului regulament.

▼B

(3) Autoritățile competente cooperează în executarea sarcinilor care le revin în temeiul prezentului regulament și acordă autorităților competente ale celorlalte state membre sprijinul necesar și util în acest scop. Autoritățile competente își comunică reciproc informațiile corespunzătoare.

(4) În urma unei cereri motivate, autoritățile competente transmit imediat autorităților competente ale altor state membre evidențele scrise menționate la articolul 123 și rapoartele de control menționate la articolul 127.

*Articolul 138***Avizul științific pentru organizațiile internaționale pentru sănătatea animalelor**

(1) Agenția poate emite avize științifice, în contextul cooperării cu organizațiile internaționale pentru sănătatea animalelor, pentru evaluarea produselor medicinale veterinare destinate exclusiv pentru piețele din afara Uniunii. În acest scop se depune la Agenție o cerere în conformitate cu articolul 8. Agenția poate, după consultarea organizației relevante, să emită un aviz științific.

(2) Agenția stabilește norme procedurale specifice pentru punerea în aplicare a alineatului (1).

*Articolul 139***Comitetul pentru produse medicinale veterinare**

(1) Prin prezentul regulament se înființează, în cadrul Agenției, un Comitet pentru produse medicinale veterinare (denumit în continuare „comitetul”).

(2) Directorul executiv al Agenției sau reprezentantul său și reprezentanții Comisiei au dreptul de a participa la toate reuniunile comitetului, ale grupurilor de lucru și ale grupurilor științifice consultative.

(3) Comitetul poate institui grupuri de lucru permanente și temporare. Comitetul poate institui grupuri științifice consultative în legătură cu evaluarea unor tipuri specifice de produse medicinale veterinare, cărora comitetul le poate delega anumite sarcini asociate întocmirii avizelor științifice menționate la articolul 141 alineatul (1) litera (b).

(4) Comitetul înființează un grup de lucru permanent având unica sarcină de a acorda consiliere științifică întreprinderilor. Directorul executiv, în consultare cu comitetul, stabilește structurile și procedurile administrative care permit dezvoltarea de recomandări pentru întreprinderi, astfel cum se menționează la articolul 57 alineatul (1) litera (n) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, în special cu privire la dezvoltarea de produse medicinale veterinare pentru terapii noi.

(5) Comitetul înființează un grup de lucru permanent pentru farmacovigilență având, printre altele, sarcina de a evalua potențialele semnale de farmacovigilență care rezultă din sistemul de farmacovigilență al Uniunii, de a propune comitetului și grupului de coordonare opțiunile de gestionare a riscurilor menționate la articolul 79 și de a coordona comunicarea în materie de farmacovigilență între autoritățile competente și Agenție.

▼B

(6) Comitetul își stabilește propriul regulament de procedură. Normele respective stabilesc, în special:

- (a) procedurile de desemnare și de înlocuire a președintelui;
- (b) desemnarea membrilor oricăror grupuri de lucru sau grupuri științifice consultative pe baza listelor de experți acreditați menționate la al doilea paragraf de la articolului 62 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, precum și procedurile de consultare a grupurilor de lucru și a grupurilor științifice consultative;
- (c) o procedură de adoptare de urgență a avizelor, în special în legătură cu dispozițiile prezentului regulament în ceea ce privește supravegherea pieței și farmacovigilența.

Regulamentul de procedură intră în vigoare după ce primește avizul favorabil al Comisiei și al consiliului de administrație al Agenției.

(7) Secretariatul Agenției acordă comitetului sprijin tehnic, științific și administrativ și asigură consecvența și calitatea avizelor comitetului și coordonarea adecvată între comitet și alte comitete ale Agenției menționate la articolul 56 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și grupul de coordonare.

(8) Avizele comitetului se pun la dispoziția publicului.

Articolul 140

Membrii comitetului

(1) După consultarea consiliului de administrație al Agenției, fiecare stat membru numește un membru și un membru supleant al comitetului, pentru un mandat de trei ani, care poate fi reînnoit. Membrii supleanți reprezintă membrii și votează pentru aceștia în absența lor și pot fi desemnați în calitate de raportori.

(2) Membrii și membrii supleanți ai comitetului sunt numiți pe baza cunoștințelor lor de specialitate relevante și a experienței în evaluarea științifică a produselor medicinale veterinare, astfel încât să se garanteze cel mai înalt nivel de calificări și o gamă largă de competențe de specialitate relevante.

(3) Un stat membru poate delega sarcinile care îi revin în cadrul comitetului către un alt stat membru. Niciun stat membru nu poate reprezenta mai mult de un singur alt stat membru.

(4) Comitetul poate coopta maximum cinci membri suplimentari, aleși pe baza competenței lor științifice specifice. Membrii respectivi sunt numiți pentru un mandat de trei ani, care poate fi reînnoit, și nu au supleanți.

(5) În vederea cooptării unor astfel de membri, comitetul identifică competența științifică specifică complementară a membrilor suplimentari. Membrii cooptați sunt aleși dintre experții numiți de statele membre sau de Agenție.

(6) Comitetul poate numi unul dintre membrii săi în calitate de raportor, în scopul îndeplinirii sarcinilor sale menționate la articolul 141. De asemenea, comitetul poate numi un al doilea membru în calitate de coraportor.

(7) Membrii comitetului pot fi însoțiți de experți în domenii științifice sau tehnice specifice.

▼B

(8) Membrii comitetului și experții responsabili de evaluarea produselor medicinale veterinare se bazează pe evaluarea științifică și pe resursele aflate la dispoziția autorităților competente. Fiecare autoritate competentă monitorizează și asigură nivelul științific și independența evaluărilor efectuate, contribuie în mod adecvat la sarcinile comitetului și facilitează activitățile membrilor comitetului și ale experților desemnați. În acest scop, statele membre furnizează resurse tehnice și științifice adecvate membrilor și experților pe care i-au desemnat.

(9) Statele membre nu dau membrilor comitetului și experților instrucțiuni incompatibile cu sarcinile individuale ale acestora sau cu sarcinile comitetului și cu responsabilitățile Agenției.

*Articolul 141***Sarcinile comitetului**

- (1) Comitetul are următoarele sarcini:
- (a) îndeplinește sarcinile care îi sunt conferite în temeiul prezentului regulament și al Regulamentului (CE) nr. 726/2004;
 - (b) pregătește avizele științifice ale Agenției cu privire la aspecte legate de evaluarea și utilizarea produselor medicinale veterinare;
 - (c) pregătește avize pe teme științifice referitoare la evaluarea și utilizarea produselor medicinale veterinare, la cererea directorului executiv al Agenției sau a Comisiei;
 - (d) pregătește avizele Agenției cu privire la aspecte legate de admisibilitatea cererilor depuse în conformitate cu procedura centralizată și cu privire la acordarea, modificarea, suspendarea sau revocarea autorizațiilor de comercializare pentru produsele medicinale veterinare acordate prin procedură centralizată;
 - (e) ține seama în mod corespunzător de orice cerere de aviz științific formulată de statele membre;
 - (f) oferă îndrumări cu privire la probleme și aspecte importante de natură științifică generală;
 - (g) oferă un aviz științific, în contextul cooperării cu Organizația Mondială pentru Sănătatea Animalelor, în ceea ce privește evaluarea anumitor produse medicinale veterinare destinate exclusiv pentru piețele din afara Uniunii;
 - (h) oferă consiliere cu privire la limitele maxime de reziduuri pentru produsele medicinale veterinare și produsele biocide folosite în creșterea animalelor care pot fi acceptate în alimentele de origine animală în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009;
 - (i) oferă consiliere științifică privind utilizarea antimicrobienelor și a substanțelor antiparazitare la animale pentru a reduce la minimum apariția rezistenței la acestea în Uniune și actualizează această consiliere când este necesar;
 - (j) oferă statelor membre avize științifice obiective cu privire la întrebările care sunt adresate comitetului.
- (2) Membrii comitetului se asigură că există o coordonare adecvată între sarcinile Agenției și activitatea autorităților competente.
- (3) La elaborarea avizelor, comitetul depune toate eforturile pentru a ajunge la un consens științific. În cazul în care nu se obține un consens, avizul conține poziția majorității membrilor și pozițiile divergente, însoțite de motivele pe care acestea se bazează.

▼B

(4) În cazul în care există o cerere de reexaminare a unui aviz, dacă această posibilitate este prevăzută în dreptul Uniunii, comitetul numește un alt raportor și, dacă este cazul, un alt coraportor decât cei numiți pentru aviz. Procedura de reexaminare poate aborda numai punctele din aviz care au fost identificate inițial de solicitant și se poate baza numai pe datele științifice disponibile la data adoptării avizului de către comitet. Solicitantul poate cere consultarea de către comitet a unui grup științific consultativ în legătură cu reexaminarea.

*Articolul 142***Grupul de coordonare pentru procedura descentralizată și pentru cea de recunoaștere reciprocă pentru produsele medicinale veterinare**

(1) Se înființează grupul de coordonare pentru procedura descentralizată și pentru cea de recunoaștere reciprocă pentru produsele medicinale veterinare (denumit în continuare „grupul de coordonare”).

(2) Agenția asigură grupului de coordonare un secretariat care oferă asistență în ceea ce privește funcționarea procedurilor grupului de coordonare și care asigură legătura corespunzătoare între acest grup, Agenție și autoritățile competente.

(3) Grupul de coordonare își întocmește propriul regulament de procedură, care intră în vigoare după ce primește avizul favorabil din partea Comisiei. Acest regulament de procedură se publică.

(4) Directorul executiv al Agenției sau reprezentantul său și reprezentanții Comisiei au dreptul să participe la toate reuniunile grupului de coordonare.

(5) Grupul de coordonare cooperează îndeaproape cu autoritățile competente și cu Agenția.

*Articolul 143***Membrii grupului de coordonare**

(1) Grupul de coordonare este alcătuit din câte un reprezentant al fiecărui stat membru, numit pentru un mandat de trei ani, care poate fi reînnoit. Statele membre pot numi un reprezentant supleant. Membrii grupului de coordonare pot fi însoțiți de experți.

(2) Pentru îndeplinirea sarcinilor care le revin, membrii grupului de coordonare și experții acestora se bazează pe resursele științifice și de reglementare de care dispun autoritățile competente, pe evaluările științifice relevante și pe recomandările comitetului. Fiecare autoritate competentă monitorizează calitatea evaluărilor efectuate de către reprezentanții lor și le facilitează activitățile.

(3) Membrii grupului de coordonare depun toate eforturile pentru a ajunge la un consens cu privire la aspectele aflate în discuție.

▼B*Articolul 144***Sarcinile grupului de coordonare**

Grupul de coordonare are următoarele sarcini:

- (a) examinează problemele legate de procedura descentralizată și de cea de recunoaștere reciprocă;
- (b) examinează avizele din partea grupului de lucru pentru farmacovigilență al comitetului în ceea ce privește măsurile de gestionare a riscurilor aferente farmacovigilenței legate de produsele medicinale veterinare autorizate în statele membre și emite recomandări către statele membre și către deținătorii de autorizații de comercializare, după caz;
- (c) examinează întrebările legate de modificările condițiilor autorizațiilor de comercializare acordate de statele membre;
- (d) oferă recomandări statelor membre cu privire la considerarea unui anumit produs medicinal veterinar sau un grup de produse medicinale veterinare drept un produs medicinal veterinar care intră sub incidența prezentului regulament;
- (e) coordonează selectarea autorității principale responsabile de evaluarea rezultatelor procesului de gestionare a semnalelor menționat la articolul 81 alineatul (4);
- (f) întocmește și publică o listă anuală a produselor medicinale veterinare de referință ale căror rezumate ale caracteristicilor produsului fac obiectul armonizării în conformitate cu articolul 70 alineatul (3).

*CAPITOLUL XI***DISPOZIȚII COMUNE ȘI PROCEDURALE***Articolul 145***Comitetul permanent pentru produsele medicinale veterinare**

- (1) Comisia este asistată de Comitetul permanent pentru produse medicinale veterinare (denumit în continuare „comitetul permanent”). Comitetul permanent reprezintă un comitet în sensul Regulamentului (UE) nr. 182/2011.
- (2) În cazul în care se face trimitere la prezentul alineat, se aplică articolul 5 din Regulamentul (UE) nr. 182/2011.

*Articolul 146***Modificarea anexei II**

- (1) Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 147 alineatul (2) în vederea modificării anexei II prin adaptarea cerințelor privind documentația tehnică referitoare la calitatea, siguranța și eficacitatea produselor medicinale veterinare la progresele tehnice și științifice.
- (2) Comisia adoptă acte delegate în conformitate cu articolul 147 alineatul (3) de modificare a anexei II pentru a atinge un nivel suficient de detaliu care să asigure securitatea juridică și armonizarea, precum și pentru a realiza orice actualizare necesară, evitând totodată derogarea inutilă de la anexa II, inclusiv în ceea ce privește introducerea

▼B

unor cerințe specifice pentru produse medicinale veterinare pentru terapii noi. Atunci când adoptă aceste acte delegate, Comisia acordă atenția cuvenită sănătății publice și a animalelor, precum și aspectelor legate de mediu.

*Articolul 147***Exercitarea delegării**

(1) Competența de a adopta acte delegate este conferită Comisiei în condițiile prevăzute la prezentul articol.

(2) Competența de a adopta acte delegate menționată la articolul 37 alineatul (4), la articolul 57 alineatul (3), la articolul 106 alineatul (6), la articolul 109 alineatul (1), la articolul 115 alineatul (3), la articolul 118 alineatul (2), la articolul 136 alineatul (7) și la articolul 146 alineatele (1) și (2) se conferă Comisiei pe o perioadă de cinci ani de la 27 ianuarie 2019. Comisia prezintă un raport privind delegarea de competențe cu cel puțin nouă luni înainte de încheierea perioadei de cinci ani. Delegarea de competențe se prelungește tacit cu perioade de timp identice, cu excepția cazului în care Parlamentul European sau Consiliul se opune unei astfel de prelungiri cu cel puțin trei luni înainte de încheierea fiecărei perioade.

(3) Competența de a adopta acte delegate menționată la articolul 146 alineatul (2) se conferă Comisiei pentru perioada de la 27 ianuarie 2019 până la 28 ianuarie 2022.

(4) Delegarea de competențe menționată la articolul 37 alineatul (4), la articolul 57 alineatul (3), la articolul 106 alineatul (6), la articolul 109 alineatul (1), la articolul 115 alineatul (3), la articolul 118 alineatul (2), la articolul 136 alineatul (7) și la articolul 146 alineatele (1) și (2) poate fi revocată oricând de Parlamentul European sau de Consiliu. O decizie de revocare pune capăt delegării de competențe specificate în decizia respectivă. Decizia produce efecte din ziua care urmează datei publicării acesteia în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene* sau de la o dată ulterioară menționată în decizie. Decizia nu aduce atingere actelor delegate care sunt deja în vigoare.

(5) Înainte de adoptarea unui act delegat, Comisia consultă experții desemnați de fiecare stat membru în conformitate cu principiile prevăzute în Acordul interinstituțional din 13 aprilie 2016 privind o mai bună legiferare.

(6) De îndată ce adoptă un act delegat, Comisia îl notifică simultan Parlamentului European și Consiliului.

(7) Un act delegat adoptat în temeiul articolului 37 alineatul (4), al articolului 57 alineatul (3), al articolului 106 alineatul (6), al articolului 109 alineatul (1), al articolului 115 alineatul (3), al articolului 118 alineatul (2), al articolului 136 alineatul (7) și al articolului 146 alineatele (1) și (2) intră în vigoare numai în cazul în care nici Parlamentul European și nici Consiliul nu au formulat obiecțiuni în termen de două luni de la notificarea acestuia către Parlamentul European și Consiliu sau în cazul în care, înaintea expirării termenului respectiv, Parlamentul European și Consiliul au informat Comisia că nu vor formula obiecțiuni. Respectivul termen se prelungește cu două luni la inițiativa Parlamentului European sau a Consiliului.

*Articolul 148***Protecția datelor**

- (1) Statele membre aplică Regulamentul (UE) 2016/679 al Parlamentului European și al Consiliului⁽¹⁰⁾ prelucrării datelor cu caracter personal efectuate în statele membre în temeiul prezentului regulament.
- (2) Regulamentul (UE) nr. 2018/1725 al Parlamentului European și al Consiliului⁽¹¹⁾ se aplică prelucrării datelor cu caracter personal efectuate de Comisie și de Agenție în temeiul prezentului regulament.

*CAPITOLUL XII***DISPOZIȚII TRANZITORII ȘI FINALE***Articolul 149***Abrogare**

Directiva 2001/82/CE se abrogă.

Trimiterile la directiva abrogată se interpretează ca trimiteri la prezentul regulament și se citesc în conformitate cu tabelul de corespondență din anexa IV.

*Articolul 150***Relația cu alte acte ale Uniunii**

- (1) Nicio dispoziție din prezentul regulament nu se interpretează ca aducând atingere Directivei 96/22/CE.
- (2) Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei⁽¹²⁾ nu se aplică produselor medicinale veterinare care intră sub incidența prezentului regulament.
- (3) Regulamentul (CE) nr. 658/2007 al Comisiei⁽¹³⁾ nu se aplică produselor medicinale veterinare care intră sub incidența prezentului regulament.

⁽¹⁰⁾ Regulamentul (UE) 2016/679 al Parlamentului European și al Consiliului din 27 aprilie 2016 privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal și privind libera circulație a acestor date și de abrogare a Directivei 95/46/CE (Regulamentul general privind protecția datelor) (JO L 119, 4.5.2016, p. 1).

⁽¹¹⁾ Regulamentul (UE) 2018/1725 al Parlamentului European și al Consiliului din 23 octombrie 2018 privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal de către instituțiile, organele, oficiile și agențiile Uniunii și privind libera circulație a acestor date și de abrogare a Regulamentului (CE) nr. 45/2001 și a Deciziei nr. 1247/2002/CE (JO L 295, 21.11.2018, p. 39).

⁽¹²⁾ Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei din 24 noiembrie 2008 privind examinarea modificării condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață acordate pentru medicamentele de uz uman și veterinar (JO L 334, 12.12.2008, p. 7).

⁽¹³⁾ Regulamentul (CE) nr. 658/2007 al Comisiei din 14 iunie 2007 privind penalitățile financiare pentru încălcarea anumitor obligații în legătură cu autorizațiile de comercializare acordate în temeiul Regulamentului (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului (JO L 155, 15.6.2007, p. 10).



Articolul 151

Cereri anterioare

- (1) Procedurile referitoare la cererile de acordare a unor autorizații de comercializare pentru produse medicinale veterinare sau cererile pentru variații care au fost validate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 înainte de 28 ianuarie 2022 se soluționează în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004.
- (2) Procedurile referitoare la cererile de acordare a unor autorizații de comercializare pentru produse medicinale veterinare care au fost validate în conformitate cu Directiva 2001/82/CE înainte de 28 ianuarie 2022 se soluționează în conformitate cu directiva respectivă.
- (3) Procedurile inițiate în temeiul articolelor 33, 34, 35, 39, 40 și 78 din Directiva 2001/82/CE înainte de 28 ianuarie 2022 se finalizează în conformitate cu directiva respectivă.

Articolul 152

Produsele medicinale veterinare, autorizațiile de comercializare și înregistrările existente

- (1) Autorizațiile de comercializare pentru produsele medicinale veterinare și înregistrările produselor medicinale veterinare homeopate acordate în conformitate cu Directiva 2001/82/CE sau cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 înainte de 28 ianuarie 2022 se consideră a fi fost emise în conformitate cu prezentul regulament și, ca atare, fac obiectul dispozițiilor relevante din prezentul regulament.

Primul paragraf al prezentului alineat nu se aplică autorizațiilor de comercializare pentru produsele medicinale veterinare care conțin antimicrobiene care au fost rezervate pentru tratamentul oamenilor, în conformitate cu actele de punere în aplicare menționate la articolul 37 alineatul (5).

- (2) Produsele medicinale veterinare introduse pe piață în conformitate cu Directiva 2001/82/CE sau cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pot fi în continuare puse la dispoziție până la 29 ianuarie 2027, chiar dacă nu sunt în conformitate cu prezentul regulament.
- (3) Prin derogare de la alineatul (1) de la prezentul articol, perioadele de protecție menționate la articolul 39 nu se aplică produselor medicinale veterinare de referință pentru care a fost acordată o autorizație înainte de 28 ianuarie 2022 și, în schimb, în această privință, continuă să se aplice dispozițiile corespundente din actele abrogate menționate la alineatul (1) de la prezentul articol.

Articolul 153

Dispoziții tranzitorii privind actele delegate și actele de punere în aplicare

- (1) Actele delegate menționate la articolul 118 alineatul (2) și actele de punere în aplicare menționate la articolul 37 alineatul (5), la articolul 57 alineatul (4), la articolul 77 alineatul (6), la articolul 95 alineatul (8), la articolul 99 alineatul (6) și la articolul 104 alineatul (7) se adoptă înainte de 28 ianuarie 2022. Respectivile acte delegate și acte de punere în aplicare se aplică începând cu 28 ianuarie 2022.

▼B

(2) Fără a aduce atingere datei aplicării prezentului regulament, Comisia adoptă actele delegate menționate la articolul 37 alineatul (4) până la 27 septembrie 2021. respectivele acte delegate se aplică începând cu 28 ianuarie 2022.

(3) Fără a aduce atingere datei aplicării prezentului regulament, Comisia adoptă actele delegate menționate la articolul 57 alineatul (3) și la articolul 146 alineatul (2) și actele de punere în aplicare menționate la articolul 55 alineatul (3) și la articolul 60 alineatul (1) până la 27 ianuarie 2021. Respectivele acte delegate și acte de punere în aplicare se aplică începând cu 28 ianuarie 2022.

(4) Fără a aduce atingere datei aplicării prezentului regulament, Comisia adoptă actele delegate menționate la articolul 109 alineatul (1) și actele de punere în aplicare menționate la articolul 17 alineatele (2) și (3), la articolul 93 alineatul (2), la articolul 109 alineatul (2) și la articolul 115 alineatul (5) până la 29 ianuarie 2025. Respectivele acte delegate și acte de punere în aplicare se aplică cel mai devreme începând cu 28 ianuarie 2022.

(5) Fără a aduce atingere datei aplicării prezentului regulament, Comisia este împuternicită să adopte actele delegate și actele de punere în aplicare prevăzute în prezentul regulament începând de la 27 ianuarie 2019. Respectivele acte delegate și acte de punere în aplicare se aplică începând cu 28 ianuarie 2022, cu excepția cazului în care se prevede altfel în prezentul regulament.

Atunci când adoptă actele delegate și actele de punere în aplicare menționate la prezentul articol, Comisia prevede timp suficient între data adoptării acestora și data începerii aplicării lor.

*Articolul 154***Constituirea bazei de date de farmacovigilență și a bazei de date privind fabricația și distribuția angro**

Fără a aduce atingere datei aplicării prezentului regulament, Agenția, în colaborare cu statele membre și cu Comisia, în conformitate cu articolul 74 și, respectiv, articolul 91, asigură constituirea bazei de date de farmacovigilență și a bazei de date privind fabricația și distribuția angro până la 28 ianuarie 2022.

*Articolul 155***Înregistrările inițiale în baza de date de produse efectuate de autoritățile competente**

Până la 28 ianuarie 2022, autoritățile competente transmit Agenției în format electronic informații cu privire la toate produsele medicinale veterinare autorizate în statul lor membru la momentul respectiv, utilizând formatul menționat la articolul 55 alineatul (3) litera (a).

*Articolul 156***Revizuirea normelor privind evaluarea riscurilor pentru mediu**

Până la 28 ianuarie 2022, Comisia prezintă Parlamentului European și Consiliului un raport referitor la un studiu de fezabilitate privind un sistem de revizuire bazat pe substanțe active (monografii) și alte variante posibile de evaluare a riscurilor pentru mediu ale produselor medicinale veterinare. Raportul este însoțit, dacă este cazul, de o propunere legislativă.



Articolul 157

Raportul Comisiei referitor la produsele tradiționale din plante utilizate pentru tratamentul animalelor

Până la 29 ianuarie 2027, Comisia prezintă Parlamentului European și Consiliului un raport referitor la produsele tradiționale din plante utilizate pentru tratamentul animalelor în Uniune. Dacă este cazul, Comisia prezintă o propunere legislativă pentru a introduce un sistem simplificat de înregistrare a produselor tradiționale din plante utilizate pentru tratamentul animalelor.

Statele membre furnizează Comisiei informații referitoare la astfel de produse tradiționale din plante de pe teritoriile lor.

Articolul 158

Revizuirea măsurilor privind animalele din specia ecvină

Până la 29 ianuarie 2025, Comisia prezintă un raport Parlamentului European și Consiliului cu privire la evaluarea situației în ceea ce privește tratamentul cu produse medicinale al animalelor din specia ecvină și excluderea lor din lanțul alimentar, inclusiv în ceea ce privește importurile de animale din specia ecvină din țări terțe, raportul urmând să fie însoțit de măsuri corespunzătoare din partea Comisiei, ținându-se seama, în special, de sănătatea publică, bunăstarea animalelor, riscurile de fraudă și condițiile de concurență echitabile în raport cu țările terțe.

Articolul 159

Dispoziții tranzitorii privind anumite certificate privind conformitatea cu bunele practici de fabricație

Fără a aduce atingere datei aplicării prezentului regulament, obligațiile privind certificatele privind conformitatea cu buna practică de fabricație pentru produsele medicinale veterinare imunologice inactivate care sunt fabricate din agenți patogeni și antigeni obținuți de la un animal sau de la animale dintr-o unitate epidemiologică și sunt utilizate pentru tratamentul animalului respectiv sau a animalelor din aceeași unitate epidemiologică sau pentru tratamentul unui animal sau a animalelor dintr-o unitate cu o legătură epidemiologică confirmată încep să se aplice numai de la data aplicării actelor de punere în aplicare prin care se stabilesc măsuri specifice privind buna practică de fabricație pentru produsele veterinare medicinale menționate la articolul 93 alineatul (2).

Articolul 160

Intrarea în vigoare și aplicarea

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

Regulamentul se aplică de la 28 ianuarie 2022.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.



ANEXA I

**INFORMAȚII MENȚIONATE LA ARTICOLUL 8 ALINEATUL (1)
LITERA (A)**

1. Temeiul juridic al cererii de acordare a autorizației de comercializare
2. Solicitantul
 - 2.1. Numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social ale solicitantului
 - 2.2. Numele sau/denumirea și adresa sau sediul social ale producătorului (producătorilor) sau ale importatorului (importatorilor) produsului veterinar medicinal finit și numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social al producătorului substanței (substanțelor) active
 - 2.3. Denumirea și adresa locurilor implicate în diferite etape ale fabricației, importului, controlului și eliberării seriilor
3. Identificarea produsului medicinal veterinar
 - 3.1. Denumirea produsului medicinal veterinar și Codul de clasificare veterinară anatomică, terapeutică și chimică (codul ATC vet)
 - 3.2. Substanța activă (substanțele active) și, dup caz, diluantul (diluzații)
 - 3.3. Concentrația sau, în cazul produselor medicinale veterinare imunologice, activitatea biologică, potența sau titrul
 - 3.4. Forma farmaceutică
 - 3.5. Calea de administrare
 - 3.6. Specia sau speciile-țintă
4. Informații privind fabricația și farmacovigilența
 - 4.1. Dovada deținerii unei autorizații de fabricație sau a unui certificat privind conformitatea cu buna practică de fabricație
 - 4.2. Numărul de referință al dosarului standard al sistemului de farmacovigilență
5. Informații despre produsul veterinar medicinal
 - 5.1. Rezumatul propus al caracteristicilor produsului, elaborat în conformitate cu articolul 35
 - 5.2. Descrierea prezentării finale a produsului veterinar medicinal, inclusiv a ambalajului și a etichetei
 - 5.3. Textul propus referitor la informațiile care trebuie să fie menționate pe ambalajul primar, pe ambalajul secundar și pe prospect în conformitate cu articolele 10-16
6. Alte informații
 - 6.1. Lista cuprinzând țările în care s-a acordat sau s-a revocat o autorizație de comercializare pentru produsul medicinal veterinar
 - 6.2. Copii ale tuturor rezumatelor caracteristicilor produsului, astfel cum sunt incluse în condițiile autorizațiilor de comercializare acordate de către statele membre
 - 6.3. Lista cuprinzând țările în care a fost depusă sau respinsă o cerere
 - 6.4. Lista cuprinzând statele membre în care produsul medicinal veterinar urmează să fie introdus pe piață
 - 6.5. Rapoartele critice ale experților cu privire la calitatea, siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar

▼ M1*ANEXA II***CERINȚELE MENȚIONATE LA ARTICOLUL 8 ALINEATUL (1)
LITERA (B)****Cuprins****SECȚIUNEA I PRINCIPII ȘI CERINȚE GENERALE****I.1. Principii generale****I.2. Cerințele privind conținutul dosarului****I.2.1. Partea 1: Rezumatul dosarului****I.2.2. Partea 2: Documentația privind calitatea (informații fizico-chimice, biologice sau microbiologice)****I.2.3. Partea 3: Documentația privind siguranța (teste privind siguranța și reziduurile)****I.2.4. Partea 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice)****I.2.5. Cerințe detaliate pentru diferite tipuri de produse medicinale veterinare sau dosare ale autorizațiilor de comercializare****SECȚIUNEA II CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE, ALTELE DECÂT PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE BIOLOGICE****II.1. PARTEA 1: Rezumatul dosarului****II.2. PARTEA 2: Documentația privind calitatea (informații fizico-chimice, biologice sau microbiologice)****II.2A. Descrierea produsului****II.2A1. Compoziția calitativă și cantitativă****II.2A2. Dezvoltarea produsului****II.2B. Descrierea metodei de fabricație****II.2C. Producția și controlul materialelor de start****II.2C1. Substanța sau substanțele active****II.2C1.1. Substanțele active prezentate în farmacopei****II.2C1.2. Substanțe active care nu sunt prezentate într-o farmacopee****II.2C1.3. Caracteristicile fizico-chimice care pot afecta biodisponibilitatea****II.2C2. Excipienții****II.2C3. Ambalajul (recipientele și sistemele de închidere)****II.2C3.1. Substanța activă****II.2C3.2. Produsul finit****II.2C4. Substanțele de origine biologică****II.2D. Testele de control efectuate pe intermediarele izolate în cursul procesului de fabricație****II.2E. Testele de control efectuate pe produsul finit****II.2E1. Caracteristicile generale ale produsului finit****II.2E2. Identificarea și conținutul substanței sau substanțelor active****II.2E3. Identificarea și analiza componentelor excipienților****II.2E4. Controalele microbiologice****II.2E5. Uniformitatea loturilor****II.2E6. Alte controale**

▼ M1

- II.2F. **Testul de stabilitate**
- II.2F1. **Substanța sau substanțele active**
- II.2F2. **Produsul finit**
- II.2G. **Alte informații**
- II.3 **PARTEA 3: Documentația privind siguranța (teste privind siguranța și reziduurile)**
- II.3A. **Testele vizând siguranța**
- II.3A1. **Identificarea precisă a produsului și a substanței sau substanțelor sale active**
- II.3A2. **Farmacologie**
- II.3A2.1. **Farmacodinamică**
- II.3A2.2. **Farmacocinetică**
- II.3A3. **Toxicologie**
- II.3A4. **Alte cerințe**
- II.3A.4.1. **Studii speciale**
- II.3A.4.2. **Observații la oameni**
- II.3A.4.3. **Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la oameni**
- II.3A5. **Siguranța utilizatorului**
- II.3A6. **Evaluarea riscurilor pentru mediu**
- II.3B. **Testele privind reziduurile**
- II.3B1. **Identificarea produsului**
- II.3B2. **Eliminarea reziduurilor (metabolismul și cinetica reziduurilor)**
- II.3B3. **Metoda de analiză a reziduurilor**
- II.4. **PARTEA 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice)**
- II.4A. **Studiile preclinice**
- II.4A1. **Farmacologie**
- II.4A.1.1. **Farmacodinamică**
- II.4A.1.2. **Farmacocinetică**
- II.4A2. **Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la animale**
- II.4A3. **Determinarea și confirmarea dozei**
- II.4A4. **Toleranța la specia sau speciile-țintă**
- II.4B. **Trial sau trialuri clinice**
- II.4B1. **Principii generale**
- II.4B2. **Documentația**
- II.4AB2.1. **Rezultatele studiilor preclinice**
- II.4AB2.2. **Rezultatele trialurilor clinice**

▼ M1

SECȚIUNEA III CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE BIOLOGICE

SECȚIUNEA IIIa CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE BIOLOGICE, ALTELE DECÂT PRODUSELE MEDICALE VETERINARE IMUNOLOGICE

IIIa.1. **PARTEA 1: Rezumatul dosarului**

IIIa.2. **PARTEA 2: Documentația privind calitatea (informații fizico-chimice, biologice sau microbiologice)**

IIIa.2A. **Descrierea produsului**

IIIa.2A1. **Compoziția calitativă și cantitativă**

IIIa.2A2. **Dezvoltarea produsului**

IIIa.2A3. **Caracterizarea**

IIIa.2A3.1. **Elucidarea structurii și a altor caracteristici**

IIIa.2A3.2. **Impurități**

IIIa.2B. **Descrierea metodei de fabricație**

IIIa.2C. **Producția și controlul materialelor de start**

IIIa.2C1. **Materialele de start prezentate în farmacopei**

IIIa.2C2. **Materialele de start care nu sunt prezentate într-o farmacopee**

IIIa.2C2.1. **Materialele de start de origine biologică**

IIIa.2C2.2. **Materialele de start de origine nebiologică**

IIIa.2D. **Testele de control efectuate în cursul procesului de fabricație**

IIIa.2E. **Testele de control efectuate pe produsul finit**

IIIa.2E1 **Specificația produsului finit**

IIIa.2E2 **Descrierea metodelor și validarea testelor de eliberare**

IIIa.2E3. **Standarde sau materiale de referință**

IIIa.2F. **Uniformitatea loturilor**

IIIa.2F1. **Substanța activă**

IIIa.2F2. **Produsul finit**

IIIa.2G. **Testele de stabilitate**

IIIa.2H. **Alte informații**

IIIa.3. **PARTEA 3: Documentația privind siguranța (teste privind siguranța și reziduurile)**

IIIa.3A. **Testele vizând siguranța**

IIIa.3A1. **Identificarea precisă a produsului și a substanței sau substanțelor sale active:**

IIIa.3A2. **Farmacologie**

IIIa.3A2.1. **Farmacodinamică**

IIIa.3A2.2. **Farmacocinetică**

IIIa.3A3. **Toxicologie**

IIIa.3A3.1. **Toxicitatea dozei unice**

IIIa.3A3.2. **Toxicitatea după doze repetate**

▼ M1

- IIIa.3A3.3. **Toleranța speciilor-țintă**
- IIIa.3A3.4. **Toxicitatea pentru reproducere, inclusiv toxicitatea pentru dezvoltare**
- IIIa.3A3.5. **Genotoxicitate**
- IIIa.3A3.6. **Carcinogenitate**
- IIIa.3A3.7. **Excepții**
- IIIa.3A4. **Alte cerințe**
 - IIIa.3A4.1. **Studii speciale**
 - IIIa.3A4.2. **Observații la oameni**
 - IIIa.3A4.3. **Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la oameni**
- IIIa.3A5. **Siguranța utilizatorului**
- IIIa.3A6. **Evaluarea riscurilor pentru mediu**
 - IIIa.3A6.1. **Evaluarea riscurilor pentru mediu ale produselor medicinale veterinare care nu conțin organisme modificate genetic și care nu constau în astfel de organisme**
 - IIIa.3A6.2. **Evaluarea riscului pentru mediu al produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic sau care constau în astfel de organisme**
- IIIa.3B. **Testele privind reziduurile**
 - IIIa.3B1. **Identificarea produsului**
 - IIIa.3B2. **Depleția reziduurilor**
 - IIIa.3B3. **Metoda de analiză a reziduurilor**
- IIIa.4. **PARTEA 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice)**
 - IIIa.4A. **Studiile preclinice**
 - IIIa.4A1. **Farmacologie**
 - IIIa.4A1.1. **Farmacodinamică**
 - IIIa.4A1.2. **Farmacocinetică**
 - IIIa.4A2. **Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la animale**
 - IIIa.4A3. **Determinarea și confirmarea dozei**
 - IIIa.4A4. **Toleranța la specia sau speciile-țintă**
 - IIIa.4B. **Trialuri clinice**
 - IIIa.4B1. **Principii generale**
 - IIIa.4B2. **Documentația**
 - IIIa.4B2.1. **Rezultatele studiilor preclinice**
 - IIIa.4B2.2. **Rezultatele trialurilor clinice**

▼ M1**SECȚIUNEA IIIb CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE IMUNOLOGICE**

- IIIb.1. **PARTEA 1: Rezumatul dosarului**
 - IIIb.2. **PARTEA 2: Documentația privind calitatea (informații fizico-chimice, biologice și microbiologice)**
 - IIIb.2.A. **Descrierea produsului**
 - IIIb.2.A1. **Compoziția calitativă și cantitativă**
 - IIIb.2.A2. **Dezvoltarea produsului**
 - IIIb.2.B. **Descrierea metodei de fabricație**
 - IIIb.2.C. **Producția și controlul materialelor de start**
 - IIIb.2.C1. **Materialele de start prezentate în farmacopei**
 - IIIb.2.C2. **Materialele de start care nu sunt prezentate într-o farmacopee**
 - IIIb.2.C2.1. **Materialele de start de origine biologică**
 - IIIb.2.C2.2. **Materialele de start de origine nebiologică**
 - IIIb.2.D. **Testele de control efectuate în cursul procesului de fabricație**
 - IIIb.2.E. **Testele de control efectuate pe produsul finit**
 - IIIb.2.F. **Uniformitatea loturilor**
 - IIIb.2.G. **Testele de stabilitate**
 - IIIb.2.H. **Alte informații**
 - IIIb.3. **PARTEA 3: Documentația privind siguranța (teste vizând siguranța și reziduurile)**
 - IIIb.3.A. **Cerințe generale**
 - IIIb.3.B. **Studiile preclinice**
 - IIIb.3.C. **Trialuri clinice**
 - IIIb.3.D. **Evaluarea riscurilor pentru mediu**
 - IIIb.3.E. **Evaluarea necesară în cazul produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic sau care constau în astfel de organisme**
 - IIIb.3.F. **Testele vizând reziduurile care trebuie incluse în studiile preclinice**
 - IIIb.4. **PARTEA 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice)**
 - IIIb.4.A. **Cerințe generale**
 - IIIb.4.B. **Studiile preclinice**
 - IIIb.4.C. **Trialuri clinice**
- SECȚIUNEA IV CERINȚE PRIVIND CERERI SPECIFICE DE ACORDARE A UNEI AUTORIZAȚII DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ**
- IV.1. **Cererile vizând produse medicinale veterinare generice**
 - IV.2. **Cererile vizând produse medicinale veterinare hibride**
 - IV.3. **Cererile vizând produse medicinale veterinare în combinație**
 - IV.4. **Cererile bazate pe consimțământul informat**
 - IV.5. **Cererile bazate pe date bibliografice**
 - IV.6. **Cererile pentru piețe limitate**
 - IV.7. **Cererile vizând circumstanțe excepționale**

▼ M1**SECȚIUNEA V CERINȚE PRIVIND CERERILE DE ACORDARE A UNEI
AUTORIZAȚII DE COMERCIALIZARE PENTRU
ANUMITE PRODUSE MEDICINALE VETERINARE**

- V.1. Produsele medicinale veterinare reprezentând terapii noi**
 - V.1.1 Cerințe generale**
 - V.1.2. Cerințe în materie de calitate**
 - V.1.3. Cerințe în materie de siguranță**
 - V.1.4. Cerințe în materie de eficacitate**
 - V.1.5. Cerințe specifice privind datele pentru anumite tipuri de produse reprezentând terapii noi**
 - V.1.5.1. Principii**
 - V.1.5.2. Produse medicinale veterinare reprezentând terapie genică**
 - V.1.5.3. Produse medicinale veterinare reprezentând medicină regenerativă, inginerie tisulară și terapie celulară**
 - V.1.5.4. Produs medicinal veterinar conceput în mod special pentru fagoterapie**
 - V.1.5.5. Produs medicinal veterinar pe bază de nanotehnologii**
 - V.1.5.6. Produse reprezentând terapie cu ARN antisens și ARN de interferență**
- V.2. Dosarul standard al unui antigen vaccinal**
- V.3. Dosarul pentru tulpini multiple**
- V.4. Tehnologia unei platforme de vaccinare**
- V.5. Produse medicinale veterinare homeopatice autorizate**

▼ M1

SECȚIUNEA I

PRINCIPII ȘI CERINȚE GENERALE**I.1. Principii generale**

- I.1.1. Documentația care însoțește o cerere de acordare a unei autorizații de comercializare în temeiul articolului 8 și al articolelor 18-25 se prezintă în conformitate cu cerințele stabilite în prezenta anexă și ia în considerare ghidurile publicate de Comisie și cerințele referitoare la formatul electronic publicate de agenție.
- I.1.2. La întocmirea dosarului pentru cererea de acordare a unei autorizații de comercializare, solicitanții iau de asemenea în considerare cel mai recent stadiu al cunoașterii privind produsele medicinale veterinare și ghidurile științifice referitoare la calitatea, siguranța și eficacitatea produselor medicinale veterinare, publicate de agenție.
- I.1.3. În cazul produselor medicinale veterinare, pentru părțile corespunzătoare din dosar sunt aplicabile toate monografiile relevante din Farmacopeea Europeană, inclusiv monografiile generale și capitolele generale.
- I.1.4. Procesele de fabricație utilizate în fabricarea substanței (substanțelor) active și a produsului finit respectă bunele practici de fabricație (BPF).
- I.1.5. Toate informațiile care sunt relevante pentru evaluarea produsului medicinal veterinar în cauză se includ în cerere, indiferent dacă sunt favorabile sau nefavorabile produsului. În special, se prezintă toate detaliile relevante legate de orice studiu sau trial incomplet sau abandonat referitor la produsul medicinal veterinar.

▼ M2

- I.1.6. Studiile farmacologice, toxicologice, privind reziduurile și cele preclinice de siguranță se efectuează în conformitate cu dispozițiile privind bunele practici de laborator (BPL) stabilite în Directivele 2004/10/CE ⁽¹⁾ și 2004/9/CE ⁽²⁾ ale Parlamentului European și ale Consiliului.

▼ M1

- I.1.7. Toate experimentele pe animale se efectuează ținându-se cont de principiile stabilite în Directiva 2010/63/UE, în pofida locului în care se desfășoară experimentele.
- I.1.8. Evaluarea riscurilor pentru mediu ale eliberării produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic (OMG-uri) sau care constau în astfel de organisme în sensul articolului 2 din Directiva 2001/18/CE se include în dosar sub forma unui document separat. Informațiile sunt prezentate în conformitate cu dispozițiile Directivei 2001/18/CE, luându-se în considerare ghidurile publicate de Comisie.
- I.1.9. Solicitantul confirmă în partea 1 a dosarului pentru o cerere de autorizație de comercializare faptul că toate datele transmise care sunt relevante pentru calitatea, siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar, inclusiv datele aflate la dispoziția publicului, nu fac obiectul protecției documentației tehnice.

⁽¹⁾ Directiva 2004/10/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 11 februarie 2004 privind armonizarea actelor cu putere de lege și actelor administrative referitoare la aplicarea principiilor bunei practici de laborator și verificarea aplicării acestora la testele efectuate asupra substanțelor chimice (JO L 50, 20.2.2004, p. 44).

⁽²⁾ Directiva 2004/9/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 11 februarie 2004 privind inspecția și verificarea bunei practici de laborator (BPL) (JO L 50, 20.2.2004, p. 28).

▼ **M1****I.2. Cerințele privind conținutul dosarului**

Orice dosar pentru o cerere de autorizație de comercializare a unui produs medicinal veterinar cuprinde următoarele părți:

I.2.1. Partea 1: Rezumatul dosarului

Partea 1 cuprinde informații administrative, astfel cum sunt prezentate în anexa I, după cum urmează:

(a) partea 1A: punctele 1-4 și 6.1-6.4;

(b) partea 1B: punctul 5;

(c) partea 1C: punctul 6.5.

În ceea ce privește partea 1B punctul 5.1, în legătură cu articolul 35 alineatul (1) litera (l), o cerere prin care se propune clasificarea unui produs medicinal veterinar ca produs care „se eliberează fără prescripție veterinară” include o revizuire critică a caracteristicilor produsului, pentru a se justifica conformitatea unei astfel de clasificări, luându-se în considerare siguranța animalelor-țintă și a celor care nu sunt animale-țintă, sănătatea publică, precum și siguranța mediului, așa cum se subliniază în criteriile de la articolul 34 alineatul (3) literele (a)-(g).

Fiecare raport critic al experților se redactează ținând cont de starea cunoștințelor științifice la momentul depunerii cererii. El conține o evaluare a diverselor teste și trialuri efectuate, care constituie dosarul autorizației de introducere pe piață, și se referă la toate aspectele relevante pentru evaluarea calității, a siguranței și a eficacității produsului medicinal veterinar. În raport se menționează detalii privind rezultatele testelor și ale trialurilor incluse în dosar, precum și referințe bibliografice precise. Se furnizează copii ale referințelor bibliografice citate.

Rapoartele critice ale experților se semnează și se datează de către autor și se însoțesc de informații privind educația, pregătirea și experiența profesională a autorului. Se declară relațiile profesionale ale autorului cu solicitantul.

Rapoartele critice ale experților și anexele trebuie să conțină trimiteri precise și clare la informațiile cuprinse în documentația tehnică.

În cazul în care partea 2 este prezentată folosindu-se formatul documentului tehnic comun (CTD), pentru raportul critic al experților cu privire la calitate se utilizează rezumatul global privind calitatea.

Pentru părțile 3 și 4, raportul critic al experților trebuie să cuprindă și un rezumat sub formă de tabel al întregii documentații tehnice și al tuturor datelor relevante transmise.

I.2.2. Partea 2: Documentația privind calitatea (informații fizico-chimice, biologice sau microbiologice)

1. Datele farmaceutice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice) privind calitatea includ, pentru substanța activă sau substanțele active și pentru produsul medicinal veterinar finit, informații referitoare la procesul de fabricație, la caracterizarea și proprietățile, procedurile și cerințele de control al calității, la stabilitate, precum și o descriere a compoziției, a dezvoltării și a formei de prezentare a produsului medicinal veterinar.

▼ M1

2. Sunt aplicabile toate monografiile, inclusiv monografiile specifice, monografiile generale și capitolele generale din Farmacopeea Europeană. Pentru produse medicinale veterinare imunologice, sunt aplicabile toate monografiile, inclusiv monografiile specifice, monografiile generale și capitolele generale din Farmacopeea Europeană, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare. În cazul în care nu există o monografie în Farmacopeea Europeană, poate fi utilizată monografia din farmacopeea unui stat membru. În cazurile în care o substanță 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 ei este demonstrată; în astfel de cazuri, solicitantul prezintă o copie a monografiei însoțită de o traducere, dacă este cazul. Se prezintă date care să demonstreze capacitatea monografiei de a asigura controlul adecvat al calității unei substanțe.
3. Eventuala utilizare a unor teste diferite de cele menționate în farmacopee se justifică prin furnizarea de dovezi din care să reiasă că materialele ar îndeplini, dacă ar fi testate în conformitate cu farmacopeea, cerințele de calitate prevăzute în monografia relevantă din farmacopee.
4. Toate procedurile de testare pentru analiză și controlul calității țin cont de ghidurile și cerințele stabilite. Se prezintă rezultatele studiilor de validare. Descrierea procedurii (procedurilor) de testare trebuie să fie suficient de detaliată, astfel încât procedura (procedurile) să poată fi reprodusă (reproduse) în cadrul testelor de control efectuate la solicitarea autorității competente și să fie evaluată (evaluate) corespunzător de către autoritatea competentă. Se descrie în mod adecvat orice aparat sau echipament special care se poate utiliza și, dacă este relevant, se prezintă și o schemă a acestuia. Se adaugă formulele reactivilor de laborator pentru fiecare metodă de preparare, dacă este necesar. Pentru procedurile de testare incluse în Farmacopeea Europeană sau în farmacopeea unui stat membru, descrierea menționată se poate înlocui printr-o referință detaliată la farmacopeea în cauză.
5. 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.
6. Datele farmaceutice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice) privind calitatea substanței active și/sau a produsului finit pot fi incluse în dosar în formatul documentului tehnic comun (CTD).
7. În cazul produselor medicinale veterinare biologice, inclusiv al celor imunologice, se includ în dosar informații referitoare la solvenții necesari pentru prepararea produsului finit. Un produs medicinal veterinar biologic este considerat un singur produs chiar și în cazul în care sunt necesari mai mulți solvenți pentru obținerea unor diferite preparate pe baza produsului finit, care pot fi administrate pe căi diferite sau prin metode diferite. Solvenții furnizați împreună cu produse medicinale veterinare biologice pot fi ambalați împreună cu flacoanele de substanță activă sau separat.
8. În conformitate cu Directiva 2010/63/UE și cu Convenția europeană pentru protecția animalelor vertebrate utilizate în experimente și alte scopuri științifice, testele se efectuează astfel încât să se utilizeze un număr minim de animale și să se reducă la minimum durerea, suferința, stresul sau vătămrile de durată. Dacă este posibil, se utilizează ca alternativă un test *in vitro* atunci când acesta determină înlocuirea sau reducerea utilizării animalelor sau reducerea suferinței.

▼ M1**I.2.3. *Partea 3: Documentația privind siguranța (teste privind siguranța și reziduurile)***

1. Dosarul studiilor vizând siguranța include următoarele:
 - (a) sinteza testelor efectuate conform prezentei părți, în care se includ referințe detaliate la literatura de specialitate și care conține o discuție obiectivă referitoare la toate rezultatele obținute. Se indică și se discută omiterea oricăror teste sau trialuri menționate și includerea unui tip de studiu alternativ;

▼ M2

- (b) o declarație de conformitate cu BPL pentru studiile preclinice de siguranță, dacă este cazul, împreună cu o analiză a contribuției pe care orice studiu care nu a fost realizat în conformitate cu BPL o poate aduce la evaluarea generală a riscurilor, și cu justificarea statutului de neconformitate cu BPL.

▼ M1

2. Dosarul cuprinde următoarele elemente:
 - (a) un index al tuturor studiilor și trialurilor incluse în dosar;
 - (b) justificarea omisiunii oricărui tip de studiu și de trial;
 - (c) o explicație pentru includerea unui tip de studiu sau de trial alternativ;
 - (d) o analiză a contribuției pe care orice studiu sau trial care nu a fost realizat în conformitate cu BPL o poate aduce la evaluarea generală a riscurilor și justificarea statutului de neconformitate cu BPL.

I.2.4. *Partea 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice)*

1. Dosarul vizând eficacitatea include toată documentația preclinică și clinică, indiferent dacă este favorabilă sau nefavorabilă produselor medicinale veterinare, pentru a se permite o evaluare generală obiectivă a raportului beneficiu/risc specific produsului în cauză.
2. Dosarul studiilor vizând eficacitatea include următoarele:
 - (a) sinteza testelor efectuate conform prezentei părți, în care se includ referințe detaliate la literatura de specialitate și care conține o discuție obiectivă referitoare la toate rezultatele obținute. Se indică și se discută omiterea oricăror teste sau trialuri menționate și includerea unui tip de studiu alternativ;

▼ M2

- (b) o declarație de conformitate cu BPL pentru studiile preclinice de siguranță, dacă este cazul, împreună cu o analiză a contribuției pe care orice studiu care nu a fost realizat în conformitate cu BPL o poate aduce la evaluarea generală a riscurilor, și cu justificarea statutului de neconformitate cu BPL.

▼ M1

3. Dosarul cuprinde următoarele elemente:
 - (a) un index al tuturor studiilor incluse în dosar;
 - (b) o justificare a omiterii oricărui tip de studiu;
 - (c) o explicație pentru includerea unui tip de studiu alternativ.

▼ **M1**

4. Obiectivul trialurilor clinice descrise în această parte este acela de a demonstra eficacitatea produsului medicinal veterinar. Toate afirmațiile făcute de solicitant cu privire la proprietățile, efectele și utilizarea produsului trebuie să fie confirmate pe deplin de rezultatele trialurilor specifice cuprinse în cererea de acordare a autorizației de comercializare.
5. Toate trialurile vizând eficacitatea se realizează în conformitate cu un protocol detaliat, verificat în amănunțime, care se înregistrează în scris înaintea începerii trialului. Bunăstarea animalelor implicate în trialuri face obiectul supravegherii veterinare și este luată pe deplin în considerare la elaborarea tuturor protocoalelor trialurilor, pe tot parcursul unui trial.
6. Trialurile clinice (trialurile efectuate în teren) se desfășoară în conformitate cu principiile consacrate ale bunelor practici clinice, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.
7. Înainte de începerea oricărui trial clinic efectuat în teren, se obține și se documentează consimțământul informat al proprietarului animalelor care urmează să fie utilizate în trial. În particular, proprietarul animalelor este informat în scris cu privire la consecințele participării la trial pentru eliminarea ulterioară a animalelor tratate sau pentru obținerea de produse alimentare de la animalele tratate.

1.2.5. ***Cerințe detaliate pentru diferite tipuri de produse medicinale veterinare sau dosare ale autorizațiilor de comercializare***

1. Cerințele detaliate pentru diferite tipuri de produse medicinale veterinare sau tipuri specifice de dosare ale autorizațiilor de comercializare sunt prezentate în următoarele secțiuni din prezenta anexă:
 - (a) secțiunea II conține cerințele standardizate pentru cererile vizând produsele medicinale veterinare, altele decât produse medicinale veterinare biologice.
 - (b) secțiunea III conține cerințele standardizate pentru cererile privind produsele medicinale veterinare biologice:
 - (i) secțiunea IIIa conține cerințele standardizate pentru cererile privind produsele medicinale veterinare biologice, altele decât produsele medicinale veterinare imunologice;
 - (ii) secțiunea IIIb conține cerințele standardizate pentru cererile privind produsele medicinale veterinare imunologice;
 - (c) secțiunea IV conține cerințele aferente dosarului aplicabile unor tipuri specifice de dosare ale autorizațiilor de comercializare;
 - (d) secțiunea V conține cerințele aferente dosarului aplicabile unor anumite tipuri de produse medicinale veterinare.

SECȚIUNEA II

CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE, ALTELE DECÂT PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE BIOLOGICE

Următoarele cerințe detaliate se aplică produselor medicinale veterinare, altele decât produsele medicinale veterinare biologice, cu excepția cazului în care în secțiunea IV se specifică altfel.

- II.1. ***Partea 1: Rezumatul dosarului***
A se vedea secțiunea I.
- II.2. ***Partea 2: Documentația privind calitatea (informații fizico-chimice, biologice sau microbiologice)***

▼ M1**II.2A. Descrierea produsului****II.2A1. Compoziția calitativă și cantitativă**

1. Compoziția calitativă a tuturor constituenților produsului medicinal înseamnă denumirea sau descrierea următoarelor:
 - (a) substanța activă (substanțele active);
 - (b) excipienții, constituenții excipienților, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv coloranți, conservanți, adjuvanți, stabilizatori, agenți de creștere a vâscozității, emulsifianți, substanțe aromatizante și aromatice;
 - (c) alți constituenți ai învelișului exterior al produselor medicinale veterinare – cum ar fi capsule, capsule gelatinoase, dispozitive intraruminale etc. – destinați ingerării de către animale sau administrării pe altă cale;
 - (d) toate datele relevante referitoare la ambalajul direct și, după caz, ambalajul exterior și, dacă este cazul, la modul de închidere, împreună cu detalii privind dispozitivele cu ajutorul cărora se utilizează sau se administrează produsul medicinal veterinar și care se livrează împreună cu acesta.
2. Terminologia uzuală care trebuie folosită la descrierea constituenților produselor medicinale veterinare reprezintă, în pofida aplicării celorlalte dispoziții ale articolului 8:
 - (a) pentru substanțele care apar în Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, în farmacopeea națională a unuia dintre statele membre, titlul principal al monografiei în cauză, cu trimitere la farmacopeea respectivă;
 - (b) pentru alte substanțe, denumirea comună internațională (INN) recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), la care se poate adăuga altă denumire comună sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă;
 - (c) constituenții care nu au o denumire comună internațională 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 alt detaliu relevant;
 - (d) pentru materiile colorante, desemnarea prin codul „E”, care le este atribuit prin Directiva 2009/35/CE.
3. Pentru a se furniza compoziția cantitativă a tuturor substanțelor active și a excipienților din produsele medicinale veterinare, este necesar, în funcție de forma farmaceutică în cauză, să se specifice, pentru fiecare substanță activă și excipient, masa sau numărul de unități de activitate biologică, fie pe unitate de doză, fie pe unitate de masă sau de volum.
4. Unitățile de activitate biologică se utilizează pentru substanțele care nu pot fi definite chimic. Dacă a fost definită o unitate internațională de activitate biologică, se utilizează aceasta. Dacă nu a fost definită o unitate internațională, unitățile de activitate biologică se exprimă astfel încât să se ofere informații clare cu privire la activitatea substanței prin utilizarea, după caz, a unităților din Farmacopeea Europeană.

▼ M1

5. La informațiile privind compoziția cantitativă se adaugă:
 - (a) pentru preparatele cu doză unică: masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă din fiecare recipient unitar, luându-se în considerare volumul utilizabil al produsului, după reconstituire, când este cazul;
 - (b) pentru produsele medicinale veterinare 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 la 1 g de preparat;
 - (c) pentru formele farmaceutice care urmează să fie administrate în cantități măsurate: masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă per cantitatea măsurată.
6. 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 elementului sau a elementelor active din moleculă.
7. Pentru produsele medicinale veterinare care conțin o substanță activă care face pentru prima dată obiectul unei cereri de acordare a unei autorizații de comercializare în Uniunea Europeană, datele cantitative cu privire la o substanță activă care este o sare sau un hidrat se exprimă întotdeauna prin masa elementului sau elementelor active din moleculă. Compoziția cantitativă a tuturor produselor medicinale veterinare autorizate ulterior în statele membre este exprimată în același mod pentru aceeași substanță activă.

II.2A2. Dezvoltarea produsului

1. Se furnizează o explicație privind alegerea compoziției, a constituenților, a ambalajului, a funcției excipienților în produsul finit și a metodei de fabricație a produsului finit, inclusiv justificarea metodei alese și detaliile privind procesele de sterilizare și/sau procedurile aseptice utilizate. Explicația respectivă trebuie să fie confirmată de date științifice referitoare la dezvoltarea farmaceutică. Se declară orice exces, împreună cu justificarea aferentă. Se demonstrează faptul că instrucțiunile de utilizare și caracteristicile microbiologice (puritatea microbiologică și activitatea antimicrobiană) sunt adecvate pentru utilizarea preconizată a produsului medicinal veterinar, după cum este specificat în dosarul cererii pentru obținerea autorizației de comercializare.
2. Se prezintă un studiu cu privire la interacțiunea dintre produsul finit și ambalajul primar ori de câte ori se consideră că există riscul unei astfel de interacțiuni, în special dacă sunt în cauză preparate injectabile.
3. Dimensiunile propuse ale ambalajelor se justifică în relație cu calea de administrare, posologia și specia sau speciile-țintă propuse, în special în cazul substanțelor (active) antimicrobiene.
4. În cazul în care produsul finit se furnizează împreună cu un dispozitiv de dozare, se demonstrează precizia dozelor.
5. Atunci când se recomandă utilizarea unui test auxiliar împreună cu produsul finit (de exemplu, un test de diagnostic), se furnizează informații relevante despre test.
6. Pentru produsele medicinale veterinare destinate a fi încorporate în hrana pentru animale, se prezintă informații privind proporția de includere, instrucțiuni privind încorporarea, omogenitatea și compatibilitatea sau caracterul adecvat al hranei pentru animale.

▼ M1**II.2B. Descrierea metodei de fabricație**

1. Descrierea metodei de fabricație care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare în temeiul articolului 8 se redactează astfel încât să se ofere o schemă corespunzătoare cu privire la natura operațiilor utilizate.
2. În acest sens, descrierea include cel puțin următoarele:
 - (a) formula reală de fabricație a lotului (loturilor) comerciale propuse, cu detalii cantitative ale tuturor substanțelor utilizate. Se menționează orice substanță care ar putea să dispară în timpul fabricației; se indică orice exces;
 - (b) descrierea diferitelor etape de fabricație, cu informații despre regimul procesului, sub formă de relatare însoțită de o diagramă a procesului;
 - (c) în cazul fabricației continue, toate detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității produsului finit. Se furnizează informații despre modul în care este definit un lot (de exemplu, ca perioadă de timp sau cantitate de produs, sub formă de intervale);
 - (d) o listă a controalelor de producție, cu precizarea etapei de fabricație în care se efectuează și a criteriilor de acceptare;
 - (e) studii experimentale de validare a procesului de fabricație și, după caz, schema de validare a procesului de fabricație pentru loturile de producție;
 - (f) pentru produsele sterile, în cazul în care sunt utilizate condiții de sterilizare care nu corespund farmacoceei, detalii privind procesele de sterilizare și/sau procedurile aseptice utilizate.

II.2C. Producția și controlul materialelor de start

1. În sensul prezentului punct, „materiale de start” înseamnă toate substanțele active, excipienții și ambalajele (ambalajul direct și sistemul său de închidere și, dacă este cazul, ambalajul exterior și orice dispozitiv de dozare furnizat împreună cu produsul medicinal veterinar).
2. Dosarul include specificațiile și informațiile privind testele care trebuie efectuate pentru controlul calității tuturor loturilor de materiale de start.
3. Controalele de rutină efectuate pentru materialele de start se efectuează în același mod precum cel declarat în dosar.
4. În cazul în care a fost emis un certificat de conformitate de către Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale pentru un material de start, o substanță activă sau un excipient, respectivul certificat constituie referința la monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană.
5. 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. În cazul în care câmpul referitor la declarația de acces, „*Box of access*”, din certificat este completat și semnat, cerința respectivă se consideră îndeplinită fără a fi necesare asigurări suplimentare.

▼ M1

6. Pentru materialele de start se prezintă certificate de analiză, pentru a se demonstra conformitatea cu specificația definită.

II.2C1. Substanța sau substanțele active

1. Datele solicitate se transmit printr-una dintre cele trei modalități detaliate la punctele 2-4.

2. Se transmit următoarele detalii:

- (a) informații referitoare la identitate, la structură și o listă a proprietăților fizico-chimice și a altor proprietăți relevante ale substanței active, în special a proprietăților fizico-chimice care pot afecta siguranța și eficacitatea substanței active. Când este relevant, datele referitoare la structura moleculară includ secvența schematică a aminoacizilor și masa moleculară relativă;
- (b) informații privind procesul de fabricație, care trebuie să includă 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;
- (c) informații privind controlul calității, care trebuie să conțină testele (inclusiv criteriile de acceptare) efectuate în fiecare etapă critică, informații privind calitatea și controlul produselor intermediari și validarea procesului și/sau studiile de evaluare, după caz. De asemenea, ele trebuie să conțină rezultatele validării metodelor de analiză aplicate substanței active, dacă este cazul;
- (d) informații privind impuritățile, care trebuie să indice impuritățile predictibile împreună cu nivelurile și natura impurităților observate. De asemenea, ele trebuie să conțină, dacă este relevant, informații privind siguranța acestor impurități.

3. Dosarul standard al substanței active

Pentru o substanță activă de origine nebiologică, solicitantul poate asigura faptul că informațiile referitoare la substanța activă de la punctul 2 sunt trimise direct autorităților competente de către producătorul substanței active sub forma unui dosar standard al substanței active. În acest caz, producătorul substanței active îi furnizează solicitantului toate datele (partea din dosarul standard al substanței active care îi corespunde solicitantului) care ar putea să îi fie necesare acestuia din urmă pentru a-și asuma responsabilitatea pentru produsul medicinal veterinar. În dosarul produsului medicinal se include o copie a datelor furnizate solicitantului de către producătorul substanței active. Producătorul substanței active îi confirmă, în scris, solicitantului că asigură uniformitatea loturilor și faptul că procesul de fabricație sau specificațiile tehnice nu se modifică fără informarea solicitantului.

4. Certificatul de conformitate emis de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale

Se furnizează certificatul de conformitate și toate datele suplimentare relevante pentru forma farmaceutică care nu sunt incluse în certificatul de conformitate.

▼ M1**II.2C1.1. Substanțele active prezentate în farmacopei**

1. Se consideră că substanțele active care îndeplinesc cerințele din Farmacopeea Europeană sau, în absența unei monografii din Farmacopeea Europeană, din farmacopeea unuia dintre statele membre, respectă într-o măsură suficientă dispozițiile articolului 8. În acest caz, descrierea metodelor și procedurilor de analiză se înlocuiește în fiecare secțiune relevantă cu o trimitere corespunzătoare la farmacopeea în cauză.
2. 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 criteriile de acceptare pentru anumite impurități și procedurile de testare validate.
3. Autoritățile competente informează autoritățile responsabile de farmacopeea în cauză. Deținătorul autorizației de comercializare prezintă autorităților responsabile de farmacopeea în cauză detalii privind presupusa insuficiență și specificațiile suplimentare aplicate.

II.2C1.2. Substanțe active care nu sunt prezentate într-o farmacopee

1. Substanțele active care nu sunt prezentate în nicio farmacopee se descriu sub forma unei monografii cu următoarele rubrici:
 - (a) denumirea constituentului care îndeplinește condițiile din partea II.2A1 punctul 2 se completează cu eventualele sinonime comerciale sau științifice;
 - (b) definiția substanței, stabilită într-o formă similară celei utilizate în Farmacopeea Europeană, este însoțită de orice document explicativ necesar, în special cu privire 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 testelor care trebuie efectuate în mod obișnuit;
 - (d) testele pentru determinarea purității se descriu cu referire la fiecare impuritate predictibilă, în special la cele care pot avea un efect dăunător și, dacă este necesar, la cele care, având în vedere combinația de substanțe la care se referă cererea, ar putea să influențeze negativ stabilitatea produsului medicinal sau să denatureze rezultatele analitice;
 - (e) testele și criteriile de acceptare utilizate în controlul parametrilor relevanți pentru produsul finit, cum ar fi sterilitatea, trebuie descrise, iar metodele trebuie să fie validate, dacă este cazul;
 - (f) referitor la substanțele complexe de origine vegetală sau animală, la stabilirea metodei generale de analiză se face distincție între situația în care, date fiind efectele farmacologice multiple, este necesar controlul chimic, fizic sau biologic al componentelor principale și situația în care substanțele conțin una sau mai multe grupe de principii cu activitate similară.

▼ **M1**

2. Prin datele respective trebuie să se demonstreze că setul de proceduri de testare propus este suficient pentru controlul calității substanței active pornind de la sursa definită.

II.2C1.3. Caracteristicile fizico-chimice care pot afecta biodisponibilitatea

În cadrul descrierii generale a substanțelor active se furnizează următoarele date referitoare la substanțele active, în cazul în care biodisponibilitatea produsului medicinal veterinar depinde de aceste date:

- (a) forma cristalină și solubilitatea;
- (b) dimensiunea particulelor;
- (c) starea de hidratare;
- (d) coeficientul de separare ulei/apă;
- (e) valorile pK/pH.

Literele (a)-(c) nu se aplică substanțelor utilizate numai în soluție.

II.2C2. Excipienții

1. Se consideră că excipienții care îndeplinesc cerințele din Farmacopeea Europeană sau, în absența unei monografii din Farmacopeea Europeană, din farmacopeea unuia dintre statele membre, respectă într-o măsură suficientă dispozițiile articolului 8. În acest caz, descrierea metodelor și procedurilor de analiză se înlocuiește în fiecare secțiune relevantă cu o trimitere corespunzătoare la farmacopeea în cauză. Dacă este cazul, cerințele monografiei se completează cu teste suplimentare pentru controlul parametrilor, cum ar fi dimensiunea particulelor, sterilitatea și/sau solvenții reziduali.
2. În lipsa unei monografii care figurează într-o farmacopee, se propune și se justifică o specificație. Se respectă cerințele privind specificațiile, astfel cum sunt stabilite în partea II.2C1.2 punctul 1 literele (a)-(e) pentru substanța activă. Se prezintă metodele propuse și datele de validare care stau la baza acestora.
3. Se prezintă o declarație pentru a se confirma că materiile colorante care urmează să fie incluse în produsele medicinale veterinare îndeplinesc cerințele Directivei 2009/35/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽³⁾, cu excepția cazului în care cererea de autorizație de comercializare se referă la anumite produse medicinale veterinare de uz topic, cum ar fi zgărzile și crotaliile medicamentate.
4. Se prezintă o declarație pentru a se confirma că materiile colorante corespund criteriilor de puritate prevăzute în Regulamentul (UE) nr. 231/2012 al Comisiei ⁽⁴⁾.
5. Pentru excipienții noi, adică excipientul sau excipienții utilizați pentru prima dată în Uniune într-un produs medicinal veterinar sau pe o cale de administrare nouă, se transmit detalii cu privire la fabricație, caracterizare și controale, cu trimiteri în sprijinul datelor de siguranță, atât clinice, cât și neclinice. Pentru materiile colorante se consideră suficiente declarațiile de conformitate de la punctele 3 și 4.

⁽³⁾ Directiva 2009/35/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 23 aprilie 2009 privind materiile colorante care pot fi adăugate în produsele medicamentoase (JO L 109, 30.4.2009, p. 10).

⁽⁴⁾ Regulamentul (UE) nr. 231/2012 al Comisiei din 9 martie 2012 de stabilire a specificațiilor pentru aditivii alimentari enumerați în anexele II și III la Regulamentul (CE) nr. 1333/2008 al Parlamentului European și al Consiliului (JO L 83, 22.3.2012, p. 1).

▼ M1**II.2C3. Ambalajul (recipientele și sistemele de închidere)****II.2C3.1. Substanța activă**

1. Se furnizează informații privind recipientul și sistemul său de închidere pentru substanța activă, inclusiv identitatea oricărui material din ambalajul direct și specificațiile acestuia. Nivelul de informații necesare se determină în funcție de starea fizică (lichidă sau solidă) a substanței active.
2. În cazul în care pentru substanța activă care provine de la sursa propusă se transmite un certificat de conformitate și în acesta se specifică un recipient și sistemul său de închidere, informațiile detaliate cu privire la acestea pentru substanța activă care provine din sursa respectivă pot fi înlocuite cu o trimitere la certificatul de conformitate în curs de valabilitate.
3. În cazul în care pentru substanța activă care provine de la sursa propusă se transmite un dosar standard al substanței active și în acesta se specifică un recipient și sistemul său de închidere, informațiile detaliate cu privire la acestea pentru substanța activă care provine din sursa respectivă pot fi înlocuite cu o trimitere la dosarul standard al substanței active.

II.2C3.2. Produsul finit

1. Se transmit informații privind recipientul și sistemul său de închidere și privind orice dispozitiv pentru produsul finit, inclusiv identitatea oricărui material din ambalajul direct și specificațiile acestuia. Nivelul de informații necesare se determină în funcție de calea de administrare a produsului medicinal veterinar și de starea fizică (lichidă sau solidă) a formei farmaceutice.
2. În lipsa unei monografii care figurează într-o farmacopee, se propune și se justifică o specificație pentru materialul de ambalare.
3. Pentru materialele de ambalare utilizate pentru prima dată în Uniunea Europeană și care intră în contact cu produsul, se prezintă informații privind compoziția, fabricarea și siguranța.

II.2C4. Substanțele de origine biologică

1. Se furnizează informații cu privire la sursa, prelucrarea, caracterizarea și controalele tuturor materialelor de origine biologică (umană, animală, vegetală sau de la microorganisme) care sunt utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare, inclusiv date referitoare la siguranța virală, în conformitate cu ghidurile relevante.
2. În documentație se furnizează informații care demonstrează faptul că materialele provenite de la specii de animale relevante pentru transmiterea encefalopatiei spongiforme transmisibile (EST) respectă cerințele prevăzute în Nota pentru îndrumarul privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților encefalopatiilor spongiforme animale prin medicamentele de uz uman și veterinar, precum și cerințele prevăzute în monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană. Pentru demonstrarea respectării acestor cerințe se pot utiliza certificatele de conformitate emise de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale, împreună cu trimerile la monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană.

II.2D. Testele de control efectuate pe intermediarele izolate în cursul procesului de fabricație

1. În sensul prezentei secțiuni, „intermediare izolate” înseamnă materialul prelucrat parțial care poate fi stocat o perioadă de timp limitată și care este supus uneia sau mai multor etape de prelucrare ulterioare înainte de a deveni un produs finit.

▼ M1

2. Se stabilește o specificație pentru fiecare intermediar și se descriu și se validează metodele de analiză, dacă este cazul.
3. Se transmit informațiile de pe ambalajul primar al intermediarului, dacă acestea diferă de cele pentru produsul finit.
4. Se stabilesc un termen de valabilitate și condiții de depozitare ale intermediarului, pe baza datelor care reies din studiile de stabilitate.

II.2E. Testele de control efectuate pe produsul finit

1. 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 fost supuse aceleași serii de operații în procesul de fabricație și/sau de sterilizare. În cazul fabricației continue, mărimea lotului poate fi exprimată ca perioadă de timp sau cantitate de produs, sub formă de intervale.
2. Se precizează testele care se efectuează pe produsul finit. Se furnizează o justificare pentru specificația propusă. Se precizează și se justifică frecvența testelor care nu se efectuează ca teste de rutină. Se indică criteriile de acceptare pentru eliberare.
3. În dosar se includ detalii privind testele de control efectuate pe produsul finit la eliberare și privind validarea testelor respective. Aceste detalii se transmit în conformitate cu următoarele cerințe.
4. Dacă se utilizează proceduri de testare și criterii de acceptare diferite de cele menționate în monografiile relevante și în capitolele generale din Farmacopeea Europeană sau, dacă nu din aceasta, din farmacopeea unui stat membru, respectivele proceduri și criterii se justifică prin prezentarea de dovezi din care să reiasă că produsul finit ar fi putea, dacă ar fi testat conform respectivelor monografii, să îndeplinească condițiile de calitate din respectiva farmacopee, pentru forma farmaceutică în cauză.

II.2E1. Caracteristicile generale ale produsului finit

1. Printre testele efectuate pe produsul finit se includ întotdeauna anumite teste pentru controlul caracteristicilor generale ale unui produs. Testele în chestiune cuprind, după caz, verificarea maselor/volumelor medii și a abaterilor maxime, teste mecanice și fizice, verificarea aspectului vizual și verificarea caracteristicilor fizice, cum ar fi pH-ul sau mărimea particulelor. Pentru fiecare dintre aceste caracteristici, solicitantul specifică standardele și criteriile de acceptare.
2. Se descriu, la un nivel suficient de detaliat, condițiile de testare și eventualele echipamente/aparaturi utilizate, precum și standardele, ori de câte ori acestea nu sunt indicate în Farmacopeea Europeană sau în farmacopeea unui stat membru; același lucru este valabil în cazurile în care nu este posibilă aplicarea metodelor prevăzute de aceste farmacopeci.

II.2E2. Identificarea și conținutul substanței sau substanțelor active

1. Identificarea și conținutul substanței sau substanțelor active se realizează fie pe un eșantion reprezentativ din lotul de producție, fie pe un număr de unități de doză analizate individual.

▼ M1

2. Cu excepția cazului în care există o justificare corespunzătoare, abaterea maximă acceptabilă pentru conținutul de substanță activă din produsul finit este mai mică sau egală cu $\pm 5\%$ în momentul fabricației.
3. În anumite cazuri de amestecuri deosebit de complexe, în care analiza 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 uneia sau mai multor substanțe active din produsul finit, cu condiția ca aceste analize să se realizeze în etape intermediare ale procesului de producție. Acest procedeu simplificat nu se poate extinde la caracterizarea substanțelor în cauză. Procedului simplificat i se adaugă o metodă de determinare cantitativă, care să permită autorității competente să verifice, după introducerea pe piață a produsului medicinal, dacă acesta este conform cu specificația sa.
4. O analiză a activității biologice *in vivo* sau *in vitro* este obligatorie atunci când metodele fizico-chimice nu pot furniza informații suficiente privind calitatea produsului. O astfel de analiză include, pe cât posibil, materiale de referință și analize statistice care să permită calcularea limitelor de încredere. În cazul în care respectivele teste nu se pot efectua pe produsul finit, ele pot fi efectuate într-o etapă intermediară, cât mai spre sfârșitul procesului de fabricație.
5. Se indică nivelurile maxime acceptate ale produselor de degradare individuale și totale imediat după fabricare. Se prezintă raționamentul care a stat la baza includerii în specificație sau a excluderii din aceasta a produselor de degradare.

II.2E3. Identificarea și analiza componentelor excipienților

Pentru fiecare conservant antimicrobian și fiecare excipient care poate afecta biodisponibilitatea substanței active se efectuează obligatoriu un test de identificare și un test de limită superioară și inferioară, cu excepția cazului în care biodisponibilitatea este garantată de alte teste adecvate. Pentru orice antioxidant și orice excipient care ar putea avea reacții adverse asupra funcțiilor fiziologice se efectuează obligatoriu un test de identificare și un test de limită superioară, antioxidanții fiind supuși și unui test de limită inferioară la momentul eliberării.

II.2E4. Controalele microbiologice

În datele analitice se includ detalii cu privire la testele microbiologice, precum cele care vizează sterilitatea și endotoxinele bacteriene, în toate cazurile în care aceste teste sunt efectuate ca teste de rutină pentru verificarea calității produsului medicinal.

II.2E5. Uniformitatea loturilor

Pentru a se asigura o calitate constantă a produsului medicinal de la un lot la altul și pentru a se demonstra conformitatea cu specificațiile, se furnizează datele lotului, indicându-se rezultatele tuturor testelor efectuate în general pe [3] loturi fabricate în unitatea sau unitățile de fabricație propuse, conform procesului de producție descris.

II.2E6. Alte controale

Se controlează orice alt test considerat necesar pentru confirmarea calității produsului medicinal.

▼ M1**II.2F. Testul de stabilitate****II.2F1. Substanța sau substanțele active**

1. Se specifică o perioadă de retestare a substanței active și condițiile de depozitare a acesteia, cu excepția cazului în care fabricantul produsului finit retestează în totalitate substanța activă imediat înainte de utilizarea acesteia pentru fabricarea produsului finit.
2. Pentru a se dovedi modul în care calitatea unei substanțe active variază în timp sub influența unei varietăți de factori de mediu și pentru a se justifica perioada de retestare și condițiile de depozitare definite, dacă este cazul, se prezintă date privind stabilitatea. Se prezintă tipul de studii de stabilitate efectuate, protocoalele utilizate, procedurile de analiză folosite și validarea acestora, împreună cu rezultatele detaliate.
3. În cazul în care pentru substanța activă care provine de la sursa propusă este disponibil un certificat de conformitate și în acesta se specifică o perioadă de retestare și condiții de depozitare, datele privind stabilitatea pentru substanța activă provenită de la respectiva sursă pot fi înlocuite cu o trimitere la certificatul de conformitate în curs de valabilitate.
4. În cazul în care pentru substanța activă care provine de la sursa propusă se transmite un dosar standard al substanței active și în acesta se specifică date privind stabilitatea, informațiile detaliate cu privire la stabilitatea substanței active care provine de la sursa respectivă pot fi înlocuite cu o trimitere la dosarul standard al substanței active.

II.2F2. Produsul finit

1. Se prezintă o descriere a studiilor prin care s-au determinat termenul de valabilitate, condițiile de depozitare recomandate și specificațiile la expirarea termenului de valabilitate propus de către solicitant.
2. Se prezintă tipul de studii de stabilitate efectuate, protocoalele utilizate, procedurile de analiză folosite și validarea acestora, împreună cu rezultatele detaliate.
3. Dacă un produs finit trebuie reconstituit sau diluat înaintea administrării, sunt necesare detalii cu privire la termenul de valabilitate și la specificațiile produsului medicinal reconstituit/diluat, susținute de date relevante privind stabilitatea.
4. În cazul recipientelor cu doze multiple, se prezintă date privind stabilitatea, dacă acestea sunt relevante, pentru a se justifica termenul de valabilitate al medicamentului după prima străpungere sau deschidere, și se definește o specificație pentru recipientele aflate în uz.
5. Dacă un produs finit poate genera produse de degradare, solicitantul declară care sunt produsele respective și indică metodele de identificare și procedurile de testare utilizate.
6. Dacă datele privind stabilitatea arată că valoarea concentrației substanței active scade în timpul depozitării, în descrierea testelor de control pentru produsul finit se includ, dacă este cazul, analiza chimică și, dacă este necesar, studiul toxico-farmacologic pentru determinarea modificărilor suferite de substanță și, eventual, caracterizarea și/sau analiza produselor de degradare.

▼ M1

7. Se indică și se justifică nivelurile maxime acceptate ale produselor de degradare individuale și totale la expirarea termenului de valabilitate.
8. Pe baza rezultatelor testelor de stabilitate, se enumeră și se justifică testele realizate pe produsul finit pe parcursul termenului de valabilitate al acestuia, precum și criteriile de acceptare ale testelor respective.
9. Concluziile trebuie să conțină rezultatele analizelor care justifică termenul de valabilitate propus și, după caz, perioada de utilizare în condițiile de depozitare recomandate.
10. În plus, pentru produsele medicinale veterinare destinate a fi încorporate în hrana pentru animale, se prezintă informații privind stabilitatea și termenul de valabilitate propus după încorporarea în hrana pentru animale. De asemenea, se furnizează o specificație pentru hrana medicamentată pentru animale, care sunt fabricate cu ajutorul respectivelor produse medicinale veterinare în conformitate cu instrucțiunile de utilizare recomandate.

II.2G. Alte informații

Pot fi incluse în dosar, la acest punct, informații privind calitatea produsului medicinal veterinar care nu sunt menționate la alte puncte din prezenta parte.

II.3. *Partea 3: Documentația privind siguranța (teste privind siguranța și reziduurile)*

1. Fiecare raport de studiu include:
 - (a) o copie a planului studiului (a protocolului);
 - (b) o declarație de conformitate cu bunele practici de laborator, după caz;
 - (c) o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate;
 - (d) o descriere și o justificare a sistemului de testare;
 - (e) o descriere a rezultatelor obținute, suficient de detaliată pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor;
 - (f) o analiză statistică a rezultatelor, dacă este cazul;
 - (g) o analiză a rezultatelor, cu comentarii privind efectele observate și cele neobservate, precum și orice concluzie neobișnuită;
 - (h) denumirea laboratorului;
 - (i) numele conducătorului studiului;
 - (j) semnătura și data;
 - (k) locul și perioada de timp în care a fost efectuat studiul;
 - (l) legenda cu abrevierile și codurile, indiferent dacă sunt acceptate pe plan internațional sau nu;
 - (m) descrierea procedurilor matematice și statistice.

▼ **M1**

2. Studiile publicate pot fi acceptate dacă ele conțin o cantitate suficientă de date și detalii suficiente pentru a permite o evaluare independentă. Tehnicile experimentale se descriu într-un mod suficient de detaliat, astfel încât să fie posibilă reproducerea lor și investigatorul să le poată stabili valabilitatea. Rezumatele studiilor pentru care nu sunt disponibile rapoarte detaliate nu sunt acceptate ca documentație valabilă. Când substanța a fost evaluată anterior pentru stabilirea limitei maxime a reziduurilor (LMR), în vederea abordării anumitor cerințe de siguranță, se poate face referire la rapoartele publice europene de evaluare a LMR (EPMAR). În cazul în care se face referire la EPMAR, nu este necesar să se prezinte studii deja evaluate ca parte a evaluării LMR; se furnizează numai studii noi care nu sunt disponibile pentru evaluarea LMR. În cazul în care calea de expunere (de exemplu, pentru utilizator) nu este identică cu cea utilizată în conformitate cu Regulamentul (UE) 2018/782 al Comisiei ⁽⁵⁾, ar putea fi necesare studii noi.

II.3A. Testele vizând siguranța

1. Se transmite o documentație adecvată privind siguranța, pe baza căreia să se poată evalua:
- (a) posibila toxicitate a produsului medicinal veterinar și orice efect periculos sau nedorit care poate apărea la speciile-tintă în condițiile de utilizare propuse;
 - (b) posibilele riscuri care ar putea rezulta în urma expunerii oamenilor la produsul medicinal veterinar, de exemplu în timpul administrării acestuia la animal;
 - (c) posibilele riscuri pentru mediu rezultate din utilizarea produsului medicinal veterinar.
2. În unele cazuri ar putea fi necesară testarea metaboliților compusului de bază, dacă aceștia sunt reziduuri care pot ridica probleme.
3. Un excipient utilizat pentru prima dată într-un produs medicinal veterinar sau pe o cale de administrare nouă se tratează la fel ca o substanță activă.

II.3A1. Identificarea precisă a produsului și a substanței sau substanțelor sale active

- (a) denumirea comună internațională (INN);
- (b) denumirea dată de Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată (IUPAC);
- (c) numărul CAS (*Chemical Abstracts Service*);
- (d) clasificarea terapeutică, farmacologică și chimică;
- (e) sinonime și abrevieri;
- (f) formula structurii;

⁽⁵⁾ Regulamentul (UE) 2018/782 al Comisiei din 29 mai 2018 de stabilire a principiilor metodologice pentru evaluarea riscurilor și pentru recomandările de gestionare a riscurilor menționate în Regulamentul (CE) nr. 470/2009 (JO L 132, 30.5.2018, p. 5).

▼ M1

- (g) formula moleculară;
- (h) masa moleculară;
- (i) gradul de puritate;
- (j) compoziția calitativă și cantitativă a impurităților;
- (k) descrierea proprietăților fizice:
 - (i) punctul de topire,
 - (ii) punctul de fierbere,
 - (iii) presiunea vaporilor,
 - (iv) solubilitatea în apă și în solvenți organici, exprimată în g/l, cu indicarea temperaturii,
 - (v) densitatea,
 - (vi) refracția luminii, rotația optică etc.;
- (l) formularea produsului.

II.3A2. Farmacologie

1. Studiile farmacologice au o importanță fundamentală pentru clarificarea mecanismelor prin care produsul medicinal veterinar produce efectele sale terapeutice și, în consecință, se includ studiile farmacologice realizate la speciile de animale de laborator și la animalele-țintă. Dacă este cazul, se poate face referire la studiile prezentate în partea 4 a dosarului.
2. În cazul în care un produs medicinal veterinar produce efecte farmacologice în absența unui răspuns toxic sau în doze mai mici decât acelea necesare pentru a produce efecte toxice, respectivele efecte farmacologice sunt luate în considerare pe parcursul evaluării siguranței produsului medicinal veterinar pentru utilizator.
3. Documentația referitoare la siguranță este întotdeauna precedată de detalii privind investigațiile farmacologice efectuate pe animalele de laborator și de toate informațiile relevante observate pe parcursul studiilor clinice desfășurate pe animale-țintă.

II.3A2.1. Farmacodinamică

Se furnizează informații privind mecanismul de acțiune al substanței sau al substanțelor active, împreună cu informații privind efectele farmacodinamice primare și secundare, pentru a se permite o mai bună înțelegere a oricărui efect advers în studiile realizate pe animale. Rapoartele detaliate privind proprietățile farmacodinamice în relație cu efectul terapeutic se includ în partea 4A a dosarului.

II.3A2.2. Farmacocinetică

Se furnizează date privind soarta metabolică a substanței active și a metabolizilor acesteia la animalele de laborator, în ceea ce privește absorbția, distribuția, metabolismul și excreția (ADME). Datele se corelează cu concluziile privind raportul dintre doză și efect din studiile farmacologice și toxicologice, în scopul de a se determina nivelul adecvat de expunere.

▼ M1**II.3A3. Toxicologie**

1. Documentația privind toxicologia respectă ghidurile publicate de agenție privind abordarea generală în materie de testare și ghidurile privind studiile specifice. În general, studiile de toxicitate se realizează pe substanța sau substanțele active și nu pe preparat, cu excepția cazului în care se prevede în mod specific altfel.

2. Studiile pe animale se efectuează pe rase consacrate de animale de laborator pentru care sunt disponibile (de preferat) date istorice.

3. Toxicitatea dozei unice

Studiile de toxicitate a dozei unice pot fi utilizate pentru a se anticipa:

(a) posibilele efecte ale supradozei acute asupra speciilor-țintă;

(b) posibilele efecte ale administrării accidentale la oameni;

(c) dozele care pot fi folosite în mod util în studiile cu doze repetate.

Studiile de toxicitate a dozei unice indică 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 anticipează o expunere substanțială a utilizatorului produsului medicinal veterinar prin inhalare sau contact cu pielea, se studiază respectivele căi de expunere.

4. Toxicitatea după doze repetate

Obiectivul testelor de toxicitate după doze repetate este evidențierea eventualelor modificări 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 mod normal este suficient un studiu de toxicitate după 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 se aleg luându-se în considerare condițiile propuse de utilizare clinică și/sau de expunere a utilizatorului. Solicitantul prezintă motivele pentru amplexarea și durata studiilor și pentru dozele alese.

5. Toleranța speciilor-țintă

Se furnizează 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 II.4A4 (Toleranța la specia sau speciile-țintă). Se identifică studiile în cauză, dozele la care s-a produs intoleranța și speciile și rasele în cauză. De asemenea, se furnizează detalii cu privire la toate modificările fiziologice neașteptate. Rapoartele complete ale studiilor respective se includ în partea 4 a dosarului.

▼ M1

6. Toxicitatea pentru reproducere, inclusiv toxicitatea pentru dezvoltare

Studiul efectelor asupra reproducerii

În cazul produselor destinate utilizării la animale de reproducție, se furnizează studii de siguranță pentru reproducere, efectuate în conformitate cu Ghidul nr. 43 al VICH. Nu se preconizează studii de toxicitate pentru reproducere efectuate pe animale de laborator pentru evaluarea efectelor asupra utilizatorului.

7. Studiu de toxicitate pentru dezvoltare

Pentru evaluarea efectelor la speciile-țintă de animale nu sunt necesare studii de toxicitate pentru dezvoltare în cazul produselor destinate numai utilizării la alte animale decât cele de reproducție. În cazul altor produse se efectuează un studiu de toxicitate pentru dezvoltare la cel puțin o specie, care poate fi specia-țintă. În cazul în care studiul este efectuat pe speciile-țintă, aici se furnizează un rezumat, iar raportul complet al studiului se include în partea 4 a dosarului.

Pentru evaluarea siguranței utilizatorilor, se efectuează teste standard de toxicitate pentru dezvoltare, în conformitate cu teste standard bazate pe ghiduri consacrate (inclusiv Ghidul nr. 32 al VICH și testele recomandate de OCDE) în toate cazurile în care se poate preconiza o expunere semnificativă a utilizatorului.

8. Genotoxicitate

Se efectuează teste ale potențialului genotoxic, în vederea evidențierii modificărilor pe care o substanță le-ar putea produce în materialul genetic al celulelor. Se evaluează proprietățile genotoxice ale oricărei substanțe care urmează să fie inclusă pentru prima dată într-un produs medicinal veterinar.

Substanța sau substanțele active se supun unei serii standard de teste de genotoxicitate, în conformitate cu teste standard bazate pe ghiduri consacrate (inclusiv Ghidul nr. 23 al VICH și testele recomandate de OCDE).

9. Carcinogenitate

Când se decide dacă este necesară efectuarea de teste de carcinogenitate, se iau în considerare rezultatele testelor de genotoxicitate, relațiile structură-activitate și concluziile testelor de toxicitate după doze repetate care pot demonstra potențialul de apariție a modificărilor hiperplazice/neoplazice.

Se ia 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 de animale-țintă și om.

Testele de carcinogenitate se efectuează în conformitate cu teste standard bazate pe ghiduri consacrate (inclusiv Ghidul nr. 28 al VICH și testele recomandate de OCDE).

▼ M1

10. Excepții

Dacă un produs medicinal veterinar este destinat utilizării topice, se studiază absorbția sistemică la speciile de animale-țintă. Dacă se dovedește că absorbția sistemică este nesemnificativă, se pot omite testele de toxicitate după doze repetate, testele de toxicitate pentru reproducere și pentru dezvoltare și testele de carcinogenitate, excepționându-se cazurile în care:

- (a) în condițiile de utilizare stabilite, se preconizează administrarea pe cale orală a produsului medicinal veterinar la animal; sau
- (b) în condițiile de utilizare stabilite, se preconizează expunerea utilizatorului la produsul medicinal veterinar pe cale orală.

II.3A.4. Alte cerințe

II.3A.4.1. Studii speciale

Pentru anumite grupuri de substanțe sau pentru cazurile în care efectele observate în timpul studiilor după 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 târzie. În funcție de natura produsului, poate fi necesară efectuarea de studii suplimentare pentru a se evalua mecanismul care stă la baza efectului toxic sau a potențialului de iritare.

Pentru produsele care ar putea fi asociate cu expunerea pielii și a ochilor, se furnizează studii referitoare la iritare și sensibilizare. Astfel de studii se efectuează în general cu formularea finală.

La conceperea studiilor respective și la evaluarea rezultatelor lor se iau în considerare cel mai recent stadiu al cunoștințelor științifice și ghidurile consacrate.

II.3A.4.2. Observații la oameni

Se furnizează informații care să indice dacă substanțele active din punct de vedere farmacologic ale produsului medicinal veterinar sunt utilizate ca medicamente în terapia umană. În caz afirmativ, se realizează o compilație a tuturor efectelor observate la oameni (inclusiv reacțiile adverse) și a cauzelor efectelor respective, în măsura în care ele ar putea fi importante pentru evaluarea siguranței produsului medicinal veterinar, incluzând, după caz, rezultate ale unor studii publicate; în cazurile în care anumiți constituenți ai produselor medicinale veterinare nu sunt sau nu mai sunt utilizați ca medicamente în terapia umană, se specifică motivele pentru aceasta, dacă sunt publice.

II.3A.4.3. Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la oameni

Cerințele referitoare la date descrise la prezentul punct sunt legate de substanțele antibacteriene și este posibil să nu fie pe deplin aplicabile altor tipuri de antimicrobiene (și anume antiviralelor, antifungicelor și antiprotozoarelor), deși, în principiu, cerințele pot fi respectate, când este cazul.

În cazul acestor produse sunt necesare date privind apariția potențială a unor bacterii rezistente sau a unor determinanți de rezistență care pot afecta sănătatea oamenilor și care sunt asociați cu utilizarea produselor medicinale veterinare. Mecanismele de dezvoltare și de selecție a unei astfel de rezistențe sunt deosebit de importante din acest punct de vedere. Când este necesar, solicitantul propune măsuri de limitare a dezvoltării rezistenței în urma utilizărilor preconizate ale produsului medicinal veterinar.

▼ M1

Datele privind rezistența în cadrul unei utilizări clinice a produsului la animale-țintă se abordează în conformitate cu partea II.4A2. Când este relevant, se face trimitere la datele care fac obiectul părții II.4A2.

1. În cazul animalelor de la care se obțin produse alimentare, în evaluarea riscurilor se abordează:
 - (a) identificarea bacteriilor rezistente sau a determinanților de rezistență care ar putea fi asociați unor boli la om (bacterii zoonotice și/sau comensale) și care sunt selectați prin utilizarea produsului medicinal veterinar antimicrobian la animalele-țintă (identificarea pericolelor);
 - (b) probabilitatea eliberării pericolului sau a pericolelor identificate de la speciile-țintă de animale, ca urmare a utilizării produsului medicinal veterinar în cauză;
 - (c) probabilitatea expunerii ulterioare a omului la pericolul sau pericolele identificate prin alimente sau prin contact direct și consecințele unei astfel de expuneri (efecte nocive) asupra sănătății umane. Sunt disponibile orientări în Ghidul nr. 27 al VICH GL27 și în orientările UE.
2. Pentru animalele de companie, în analiza riscurilor pentru sănătatea umană sau cea publică se abordează:
 - (a) identificarea bacteriilor rezistente sau a determinanților de rezistență care ar putea fi asociați unor boli la om și care sunt selectați prin utilizarea produsului medicinal veterinar antimicrobian la animalele-țintă;
 - (b) o estimare a expunerii la bacterii zoonotice și comensale în speciile-țintă de animale, bazată pe condițiile de utilizare a produsului medicinal veterinar în cauză;
 - (c) luarea în considerare a expunerii ulterioare a omului la microorganisme rezistente la antimicrobiene și a consecințelor unei astfel de expuneri asupra sănătății umane.
3. Se abordează rezistența din mediu.

II.3A5. Siguranța utilizatorului

În această secțiune se includ o evaluare a efectelor constatate în părțile II.3A-II.3A4 și o corelare a efectelor respective cu tipul și gradul de expunere a omului la produs, în vederea formulării unor avertismente adecvate adresate utilizatorilor și a altor măsuri de gestionare a riscurilor.

Siguranța utilizatorului se abordează în conformitate cu ghidurile elaborate de Comitetul pentru medicamente de uz veterinar (CVMP).

II.3A6. Evaluarea riscurilor pentru mediu

1. Se efectuează o evaluare a riscurilor pentru mediu pentru a se estima potențialele efecte nocive pe care utilizarea produsului medicinal veterinar le-ar putea avea asupra mediului și pentru a se identifica riscul unor astfel de efecte. De asemenea, în evaluare se identifică orice măsură de precauție care poate fi necesară în vederea reducerii riscurilor.
2. Evaluarea se desfășoară în două etape. Prima etapă a evaluării se efectuează întotdeauna. Detaliile evaluării se furnizează în conformitate cu ghidurile publicate de agenție. Se indică expunerea potențială a mediului la produs și nivelul de risc asociat unei asemenea expuneri, luându-se în considerare, în special, următoarele elemente:

▼ **M1**

- (a) specia sau speciile-țintă de animale și tipurile propuse de utilizare;
 - (b) metoda de administrare, în special amploarea posibilă în care produsul va pătrunde direct în sistemele ecologice;
 - (c) posibila excreție a medicamentului, a substanțelor active ale acestuia sau a metaboliților relevanți în mediu, de către animalele tratate; persistența în aceste excremente;
 - (d) eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a altor deșeuri de produse medicinale.
3. În a doua etapă se desfășoară o investigație specifică suplimentară privind soarta produsului și efectele acestuia asupra anumitor ecosisteme, în conformitate cu ghidurile publicate de către agenție. Se iau în considerare gradul de expunere a mediului la produs și informațiile disponibile privind proprietățile fizice/chimice, farmacologice și/sau toxicologice ale substanței sau ale substanțelor în cauză, inclusiv ale metaboliților, în cazul unui risc identificat, care au fost obținute în timpul desfășurării celorlalte teste și trialuri necesare în baza prezentului regulament.
4. În cazul produselor destinate speciilor de la care se obțin produse alimentare, substanțele persistente, bioacumulative și toxice (PBT) sau foarte persistente și foarte bioacumulative (vPvB) se clasifică în conformitate cu criteriile din anexa XIII la Regulamentul (CE) nr. 1907/2006 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽⁶⁾ (Regulamentul REACH) și se evaluează în conformitate cu ghidurile publicate de agenție pentru evaluarea caracterului PBT și vPvB al substanțelor din produsele medicinale veterinare.

II.3B. Testele privind reziduurile

1. În sensul prezentului punct, se aplică definițiile din Regulamentul (CE) nr. 470/2009.
2. Scopul studierii eliminării reziduurilor din țesuturile comestibile sau din ouă, lapte și miere (ceară, dacă este cazul) care provin de la animale tratate este de a se determina în ce condiții și în ce măsură reziduurile pot să persiste în produse alimentare care provin de la aceste animale. În plus, studiile servesc la stabilirea unei perioade de așteptare.
3. În cazul produselor medicinale veterinare destinate utilizării la animale de la care se obțin produse alimentare, documentația referitoare la reziduuri arată:
- (a) în ce măsură și cât timp persistă reziduurile de produs medicinal veterinar sau de metaboliți ai acestuia în țesuturile comestibile ale animalului tratat sau în laptele, ouăle și/sau mierea (ceara, dacă este cazul) obținute de la acesta;
 - (b) că, pentru prevenirea oricăror riscuri pentru sănătatea consumatorului cauzate de produsele alimentare obținute din animale tratate, este posibil să se stabilească perioade de așteptare realiste care pot fi respectate în condițiile concrete din agricultură;

⁽⁶⁾ Regulamentul (CE) nr. 1907/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 18 decembrie 2006 privind înregistrarea, evaluarea, autorizarea și restricționarea substanțelor chimice (REACH), de înființare a Agenției Europene pentru Produse Chimice, de modificare a Directivei 1999/45/CE și de abrogare a Regulamentului (CEE) nr. 793/93 al Consiliului și a Regulamentului (CE) nr. 1488/94 al Comisiei, precum și a Directivei 76/769/CEE a Consiliului și a Directivelor 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE și 2000/21/CE ale Comisiei (JO L 396, 30.12.2006, p. 1).

▼ M1

- (c) că metoda sau metodele de analiză utilizate în studiile privind eliminarea reziduurilor sunt validate în mod suficient pentru a oferi siguranța necesară a faptului că datele prezentate privind reziduurile sunt adecvate pentru stabilirea perioadei de așteptare.

II.3B1. Identificarea produsului

Se asigură identificarea produsului sau a produselor medicinale veterinare utilizate în cadrul testării, inclusiv prin menționarea următoarelor:

- (a) compoziția;
- (b) rezultatele testelor fizico-chimice (potență și puritate) pentru lotul sau loturile relevante;
- (c) identificarea lotului.

II.3B2. Eliminarea reziduurilor (metabolismul și cinetica reziduurilor)

1. Obiectivul acestor studii, care măsoară viteza de eliminare a reziduurilor din animalul-țintă după ultima administrare a produsului medicinal veterinar, este de a permite stabilirea perioadelor de așteptare necesare pentru a se asigura că în produsele alimentare obținute de la animale tratate nu există reziduuri care pot constitui un pericol pentru consumatori.
2. Se raportează starea actuală a LMR pentru componentele produsului medicinal veterinar la speciile-țintă relevante.
3. Nivelurile de reziduuri prezente se determină într-un număr suficient de momente în timp, după ce animalele utilizate pentru testare au primit ultima doză de produs medicinal veterinar. Studiile pe mamifere și păsări se efectuează în conformitate cu Ghidul nr. 48 al VICH și cu alte orientări relevante. Studiile vizând reziduurile din miere se desfășoară în conformitate cu Ghidul nr. 56 al VICH, iar studiile vizând eliminarea reziduurilor la specii acvatice, în conformitate cu Ghidul nr. 57 al VICH.
4. Pe baza evaluării, se abordează raționamentul pentru perioada de așteptare propusă.

II.3B3. Metoda de analiză a reziduurilor

Studiul (studiile) privind depleția reziduurilor, metoda (metodele) analitică (analitice) și validarea acestora se efectuează în conformitate cu VICH GL49.

Metoda de analiză ține cont de stadiul cunoștințelor științifice și tehnice disponibile la momentul depunerii cererii.

II.4. *Partea 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice)***II.4A. Studiile preclinice**

Studiile preclinice servesc la investigarea siguranței și a eficacității produsului la animalele-țintă și sunt necesare pentru a se stabili activitatea farmacologică, proprietățile farmacocinetice, doza și intervalul dintre doze, rezistența (dacă este cazul) și toleranța animalelor-țintă la produs.

▼ M1**II.4A1. Farmacologie****II.4A.1.1. Farmacodinamică**

1. Se caracterizează efectele farmacodinamice ale substanței sau ale substanțelor active incluse în produsul medicinal veterinar.
2. Se descriu adecvat modul de acțiune și efectele farmacologice pe care se bazează aplicația recomandată în practică, inclusiv efectele secundare (dacă există). În general, se studiază efectele asupra principalelor funcții fiziologice. Rezultatele se exprimă cantitativ (cu ajutorul, de exemplu, al curbelor doză-efect și/sau al curbelor timp-efect) și, ori de câte ori este posibil, în comparație cu o substanță a cărei acțiune este bine cunoscută (când se susține că acțiunea este superioară în comparație cu substanța a cărei acțiune este bine cunoscută, se demonstrează diferența și se arată că aceasta este semnificativă din punct de vedere statistic).
3. Se investighează orice efect al altor caracteristici ale produsului (cum ar fi calea de administrare sau formularea) asupra acțiunii farmacologice a substanței active.
4. Tehnicile experimentale se descriu într-un mod suficient de detaliat, cu excepția cazului în care sunt proceduri standard, astfel încât să fie posibile reproducerea și stabilirea validității lor. Se descriu în mod clar rezultatele experimentale și se prezintă rezultatele eventualelor comparații statistice.
5. 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.

II.4A.1.2. Farmacocinetică

1. Datele farmacocinetice de bază referitoare la substanța activă sunt solicitate în contextul evaluării siguranței și a eficacității produsului medicinal veterinar la speciile-țintă de animale, în special dacă este vorba de o substanță sau o formulare nouă.
2. Obiectivele studiilor farmacocinetice asupra speciilor-țintă de animale pot fi clasificate în patru categorii principale:
 - (a) descrierea caracteristicilor farmacocinetice de bază (și anume, absorbția, distribuția, metabolismul și excreția) substanței active din formulare;
 - (b) utilizarea caracteristicilor farmacocinetice de bază pentru studierea relațiilor dintre posologie și concentrația în plasmă și în țesuturi de-a lungul timpului și efectele farmacologice, terapeutice sau toxice;
 - (c) după caz, compararea parametrilor farmacocinetici dintre diversele specii-țintă și examinarea eventualelor diferențe dintre specii care au un impact asupra siguranței speciei-țintă de animale și asupra eficacității produsului medicinal veterinar;
 - (d) după caz, compararea biodisponibilității pentru sprijinirea corelației informațiilor de siguranță și eficacitate între diferite produse, forme farmaceutice, concentrații sau căi de administrare sau compararea impactului modificărilor survenite în fabricație sau compoziție.

▼ M1

3. În cazul speciilor-țintă de animale, sunt necesare, de regulă, studii farmacocinetice în completarea studiilor farmacodinamice pentru a sprijini stabilirea unei posologii sigure și eficiente (calea și locul de administrare, doza, intervalul dintre doze, numărul de administrări etc.). Se poate dovedi necesară efectuarea unor studii farmacocinetice suplimentare pentru a se stabili posologia, în funcție de anumite variabile ale populației.
4. În cazul în care au fost incluse studii farmacocinetice în partea 3 a dosarului, se pot face trimiteri la acestea. Pentru combinații fixe, a se vedea secțiunea IV.

II.4A2. Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la animale

1. Pentru produsele medicinale veterinare relevante (de exemplu, antimicrobiene și antiparazitare) se furnizează informații despre rezistența actuală (dacă este cazul) și despre apariția potențială a rezistenței cu relevanță clinică pentru indicația declarată pentru speciile de animale-țintă. Dacă este posibil, se prezintă informații despre mecanismul sau mecanismele de rezistență, baza genetică moleculară a rezistenței și rata de transfer a determinanților rezistenței. Ori de câte ori este relevant, se prezintă informații despre corezistență și rezistență încrucișată. Solicitantul propune măsuri de limitare a dezvoltării rezistenței în organisme cu relevanță clinică pentru utilizările preconizate ale produsului medicinal veterinar.
2. Rezistența relevantă pentru riscurile pentru oameni se abordează în conformitate cu partea II.3A4 punctul 3. În cazul în care acest lucru este relevant, se face trimitere la datele prezentate în partea II.3A4, punctul 3.

II.4A3. Determinarea și confirmarea dozei

Se furnizează date adecvate pentru a se justifica doza propusă, intervalul dintre doze, durata tratamentului și orice interval până la readministrarea tratamentului.

Pentru studiile efectuate în teren, se furnizează informații relevante astfel cum se subliniază în partea II.4B, exceptând situațiile deosebite care necesită o justificare corespunzătoare.

II.4A4. Toleranța la specia sau speciile-țintă

Se investighează toleranța locală și sistemică a produsului medicinal veterinar la specia sau speciile-țintă de animale. Studiile privind siguranța la animalele-țintă au scopul de a caracteriza semnele de intoleranță și de a stabili o marjă adecvată de siguranță prin utilizarea căii sau căilor de administrare recomandate. Acest scop poate fi atins prin mărirea dozei și/sau a duratei tratamentului. Raportul sau rapoartele de studiu trebuie să cuprindă detalii referitoare la toate efectele farmacologice preconizate și la toate reacțiile adverse. Studiile privind siguranța animalelor-țintă se desfășoară în conformitate cu ghidurile internaționale elaborate în cadrul Cooperării internaționale privind armonizarea cerințelor tehnice referitoare la înregistrarea produselor medicinale veterinare (VICH) și cu ghidul sau ghidurile relevante publicate de agenție. Informații privind siguranța la speciile-țintă pot fi preluate și din alte studii preclinice, incluzând studii prezentate în partea 3 și trialuri clinice, alături de informații relevante din literatura de specialitate publicată. Studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării efectuate la speciile de animale-țintă se includ aici și se furnizează un rezumat în partea 3 a dosarului.

▼ M1**II.4B. Trial sau trialuri clinice****II.4B1. Principii generale**

1. Trialurile clinice se concep, se efectuează și se raportează ținându-se seama în mod corespunzător de ghidurile internaționale privind bunele practici clinice elaborate de VICH și de ghidurile relevante publicate de agenție. Datele rezultate din trialurile clinice efectuate în afara Uniunii pot fi luate în considerare pentru evaluarea unei cereri de acordare a unei autorizații de comercializare numai în cazul în care datele sunt suficient de reprezentative pentru situația din Uniune.
2. Datele experimentale, cum ar fi trialurile exploratorii/pilot sau rezultatele abordărilor neexperimentale, se confirmă prin trialuri clinice, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.
3. Scopul trialurilor clinice este să investigheze în condiții de teren siguranța și eficacitatea unui produs medicinal veterinar la animalele-țintă, în condiții normale de creștere a animalelor și/sau ca parte a unei bune practici veterinare. Aceste studii servesc la demonstrarea efectului produsului medicinal veterinar după administrarea la speciile-țintă vizate conform posologiei propuse și căii sau căilor de administrare propuse. Prin modul în care sunt concepute, trialurile clinice urmăresc să sprijine indicațiile și să țină seama de eventualele contraindicații în funcție de specie, vârstă, rasă și sex, de instrucțiunile de utilizare ale produsului medicinal veterinar, precum și de eventualele reacții adverse pe care le-ar putea produce acesta.
4. Toate trialurile clinice veterinare se efectuează în conformitate cu un protocol detaliat a trialului.
5. Pentru formulările destinate utilizării în trialuri clinice veterinare în Uniune, mențiunea „numai pentru utilizare în trialuri clinice veterinare» trebuie să figureze distinct și permanent pe etichetă.
6. Exceptând situațiile deosebite care necesită justificare, trialurile clinice se efectuează pe animale de control (trialuri clinice controlate). Rezultatele privind eficacitatea noului produs se compară cu cele obținute la speciile-țintă de animale cărora le-a fost administrat un produs medicinal veterinar autorizat în Uniune, care a demonstrat un nivel acceptabil de eficacitate și a fost aprobat spre utilizare pentru indicația sau indicațiile propuse la aceleași specii-țintă de animale sau cărora li s-a administrat un tratament placebo sau niciun fel de tratament. Se raportează toate rezultatele obținute, indiferent dacă sunt pozitive sau negative.
7. În conceperea protocolului, în analiza și în evaluarea trialurilor clinice se utilizează principii statistice consacrate, în conformitate cu orientarea relevantă publicată de agenție, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.

II.4B2. Documentația**II.4B2.1. Rezultatele studiilor preclinice**

Ori de câte ori este posibil, se furnizează date privind rezultatele:

- (a) testelor care demonstrează activitatea farmacologică, inclusiv ale testelor care demonstrează mecanismele farmacodinamice care stau la baza efectului terapeutic și ale testelor care demonstrează profilul farmacocinetic principal;

▼ M1

- (b) testelor și investigațiilor vizând rezistența, dacă este cazul;
- (c) testelor care demonstrează siguranța animalului-țintă;
- (d) testelor pentru determinarea și confirmarea dozei (inclusiv intervalul dintre doze, durata tratamentului și orice interval până la readministrarea tratamentului).

Dacă pe parcursul testelor apar rezultate neașteptate, acestea se descriu în detaliu. Omiterea oricăreia dintre aceste date trebuie justificată. În toate rapoartele studiilor preclinice se furnizează următoarele:

- (a) un rezumat;
- (b) un protocol de studiu;
- (c) o descriere detaliată a obiectivelor, a concepției și a efectuării, în care sunt incluse metodele, aparatura și materialele utilizate, detalii cu privire la specie, vârstă, greutate, sex, număr, rasă de animale, identificarea animalelor, doza, calea și schema de administrare;
- (d) o analiză statistică a rezultatelor, dacă este cazul;
- (e) o analiză obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar la animalele-țintă.

II.4B2.2. Rezultatele trialurilor clinice

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

Deținătorul autorizației de comercializare ia toate măsurile necesare pentru a asigura faptul că documentele originale, care au stat la baza datelor furnizate, sunt păstrate timp de cel puțin cinci ani de la data la care produsul medicinal veterinar nu mai este autorizat.

Pentru fiecare trial clinic, observațiile clinice se rezumă într-un tabel sinoptic al trialurilor și al rezultatelor acestora, indicându-se, în particular:

- (a) numărul de animale de control și testate, tratate fie individual, fie colectiv, și defalcate în funcție de specie sau rasă, vârstă și sex;
- (b) numărul de animale retrase prematur din trialuri și motivele retragerii;

▼ M1

- (c) în cazul animalelor de control, dacă acestora:
- (i) nu li s-a administrat niciun tratament;
 - (ii) li s-a administrat placebo;
 - (iii) li s-a administrat un alt produs medicinal veterinar autorizat în Uniune, care a demonstrat un nivel acceptabil de eficacitate și a fost aprobat spre utilizare pentru indicația sau indicațiile propuse la aceleași specii-țintă de animale; sau
 - (iv) li s-a administrat aceeași substanță activă precum cea investigată, cu o formulare diferită sau pe o cale de administrare diferită;
- (d) frecvența reacțiilor adverse observate;
- (e) observații referitoare la efectul asupra performanțelor animalelor, după caz;
- (f) detalii privind animalele testate care pot fi supuse unui risc mai mare 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.

Investigatorul principal formulează concluzii generale privind eficacitatea și siguranța produsului medicinal veterinar la animalele-țintă, în condițiile de utilizare propuse și, în particular, precizează orice informație referitoare la indicații și contraindicații, doză și durata medie a tratamentului și, după caz, la eventualele interacțiuni observate cu alte produse medicinale veterinare sau cu aditivi pentru hrana animalelor, precum și orice precauție specială care trebuie luată în timpul tratamentului și semnele clinice ale supradozării, atunci când acestea sunt observate.

SECȚIUNEA III**CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE BIOLOGICE**

Fără a aduce atingere cerințelor specifice prevăzute de dreptul Uniunii privind combaterea și eradicarea anumitor boli infecțioase ale animalelor, următoarele cerințe se aplică produselor medicinale veterinare biologice, cu excepția cazurilor în care produsele respective sunt destinate utilizării la anumite specii de animale sau pentru indicații specifice, astfel cum sunt definite în secțiunile IV și V și în ghidurile relevante.

SECȚIUNEA IIIa**CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE BIOLOGICE, ALTELE DECÂT PRODUSELE MEDICALE VETERINARE IMUNOLOGICE**

Următoarele cerințe se aplică produselor medicinale veterinare biologice, astfel cum sunt definite la articolul 4 alineatul (6), altele decât produsele medicinale veterinare biologice, cu excepția produselor definite la articolul 4 alineatul (5) sau a cazului în care în secțiunea IV se specifică altfel.

Se acordă o anumită flexibilitate în ceea ce privește îndeplinirea cerințelor specificate în prezenta secțiune, dar orice abatere de la cerințele din prezenta anexă trebuie să fie justificată științific și să se bazeze pe proprietățile specifice ale produsului biologic. Pentru anumite substanțe, pe lângă cerințele enumerate în prezenta secțiune, în funcție de natura produsului, pot fi necesare date privind siguranța.

▼ **M1**

- IIIa.1. **Partea 1: Rezumatul dosarului**
A se vedea secțiunea I.
- IIIa.2. **Partea 2: Documentația privind calitatea (informații fizico-chimice, biologice sau microbiologice)**
- IIIa.2A. **Descrierea produsului**
- IIIa.2A1. **Compoziția calitativă și cantitativă**
1. Se precizează compoziția calitativă și cantitativă a produsului medicinal veterinar biologic. Prezenta secțiune cuprinde informații referitoare la:
 - (a) substanța sau substanțele active;
 - (b) constituenții sau constituenții excipienților, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv adjuvanții, conservanții, stabilizatorii, agenții de îngroșare, emulsifianții, materiile colorante, substanțele aromatizante și aromatice, markerii etc.;
 - (c) compoziția, adică lista tuturor componentelor formei farmaceutice și cantitatea acestora exprimată în unități (inclusiv excesul, dacă există), funcția componentelor și o trimitere la standardele de calitate aferente (de exemplu, monografiile din compendii sau specificațiile producătorului);
 - (d) solventul sau solvenții de reconstituire auxiliari;
 - (e) tipul de recipient și sistemul său de închidere utilizat pentru forma farmaceutică și pentru orice solvent și dispozitiv auxiliar de reconstituire, dacă este cazul. În cazul în care dispozitivul nu se livrează împreună cu produsul medicinal veterinar biologic, se furnizează informații relevante privind dispozitivul.
 2. Pentru a se furniza compoziția cantitativă a tuturor substanțelor active și a excipienților din produsele medicinale veterinare, este necesar, în funcție de forma farmaceutică în cauză, să se specifice, pentru fiecare substanță activă și excipient, masa sau numărul de unități de activitate biologică, fie pe unitate de doză, fie pe unitate de masă sau de volum.
 3. Dacă este posibil, se indică activitatea biologică per unități de masă sau de volum. Dacă a fost definită o unitate internațională de activitate biologică, se utilizează aceasta, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare. În cazul în care nu există o unitate internațională definită, unitățile de activitate biologică se exprimă astfel încât să se ofere informații clare cu privire la activitatea substanței prin utilizarea, după caz, a unităților din Farmacopeea Europeană.
 4. „Terminologia uzuală” care trebuie folosită la descrierea constituenților produselor medicinale veterinare biologice reprezintă, în pofida aplicării celorlalte dispoziții ale articolului 8:
 - (a) pentru substanțele care apar în Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, în farmacopeea unuia dintre statele membre, titlul principal al monografiei în cauză, care va fi obligatoriu pentru toate substanțele respective, împreună cu trimiterea la farmacopeea în cauză;

▼ M1

- (b) pentru alte substanțe, INN recomandată de OMS, la care se poate adăuga altă denumire comună sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă; substanțele care nu au o denumire comună internațională 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, alte detalii relevante;
- (c) pentru materiile colorante, desemnarea prin codul „E” care le este atribuit prin Directiva 2009/35/CE.

IIIa.2A2. Dezvoltarea produsului

Se furnizează o explicație, care cuprinde următoarele elemente, fără a se limita la acestea:

- (a) alegerea compoziției și a constituenților, în special cu privire la funcțiile avute în vedere ale acestora și la concentrațiile lor respective;
- (b) includerea unui conservant în compoziție, cu justificarea aferentă;
- (c) ambalajul direct și conformitatea recipientului și a sistemului său de închidere utilizate pentru depozitarea și utilizarea produsului finit. Se prezintă un studiu vizând interacțiunea dintre produsul finit și ambalajul primar ori de câte ori se consideră că există riscul unei astfel de interacțiuni, în special dacă produsele în cauză sunt preparate injectabile;
- (d) caracteristicile microbiologice (puritatea microbiologică și activitatea antimicrobiană) și instrucțiunile de utilizare;
- (e) eventualul ambalaj suplimentar, ambalaj exterior, dacă este cazul;
- (f) dimensiunea propusă a ambalajelor în relație cu calea de administrare, posologia și specia sau speciile țintă;
- (g) excesul sau excesele eventuale din formulare pentru garantarea unei potențe minime la finalul termenului de valabilitate, cu justificarea aferentă;
- (h) selectarea procesului de fabricație a substanței active și a produsului finit;
- (i) se analizează diferențele dintre procesul sau procesele de fabricație utilizate pentru producerea loturilor folosite în trialurile clinice și procesul descris în cererea de acordare a autorizației de comercializare;
- (j) în cazul în care produsul finit se furnizează împreună cu un dispozitiv de dozare, se demonstrează precizia dozei sau a dozelor;
- (k) atunci când se recomandă utilizarea unui test auxiliar împreună cu produsul finit (de exemplu, un test de diagnostic), se furnizează informații relevante despre test.
- (l) Explicația respectivă trebuie să fie confirmată de date științifice referitoare la dezvoltarea produsului.

▼ M1**IIIa.2A3. Caracterizarea****IIIa.2A3.1. Elucidarea structurii și a altor caracteristici**

1. Caracterizarea unei substanțe biotehnologice sau biologice (care include determinarea proprietăților fizico-chimice, a activității biologice, a proprietăților imunochimice, a purității și a impurităților) se efectuează prin tehnici adecvate, pentru a se permite stabilirea unei specificații adecvate. Nu pot fi acceptate simplele trimiteri la date din literatură, cu excepția cazului în care se justifică altfel prin cunoștințe anterioare obținute pentru molecule similare referitoare la modificări pentru care nu există preocupări privind siguranța. Caracterizarea adecvată se efectuează în etapa de dezvoltare și, când este necesar, în urma unor modificări semnificative ale procesului.
2. Se furnizează toate informațiile relevante disponibile cu privire la structura primară, secundară și de ordin superior, inclusiv modificările post-translaționale (de exemplu, glicoforme) și alte modificări ale substanței active.
3. Se furnizează detalii cu privire la activitatea biologică (și anume abilitatea sau capacitatea specifică a unui produs de a obține un efect biologic definit). De obicei, activitatea biologică se determină sau se evaluează cu ajutorul unei metode adecvate, fiabile și calificate. Lipsa unei astfel de analize trebuie justificată. Se recunoaște faptul că volumul datelor de caracterizare crește pe parcursul dezvoltării.
4. Se furnizează raționamentul care stă la baza selectării metodelor utilizate pentru caracterizare și se justifică conformitatea acestora.

IIIa.2A3.2. Impurități

1. Se abordează impuritățile asociate proceselor (de exemplu, proteinele celulei gazdă, ADN-ul celulei gazdă, reziduurile din medii, substanțe extractibile în coloane) și impuritățile asociate cu produsul (de exemplu, precursori, forme clivate, produse de degradare, agregate). Se furnizează informații cantitative privind impuritățile, inclusiv cantitatea maximă pentru cea mai mare doză. Pentru anumite impurități asociate proceselor (de exemplu, agenți antispumantși), se poate justifica o estimare a clearance-ului.
2. Cazurile în care pentru anumite impurități se furnizează numai date calitative trebuie justificate.

IIIa.2B. Descrierea metodei de fabricație

1. Descrierea metodei de fabricație care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare în temeiul articolului 8 se redactează astfel încât să reprezinte o descriere corespunzătoare a naturii operațiilor utilizate.
2. Se furnizează numele și adresa sau adresele și responsabilitățile fiecărui producător, inclusiv ale contractanților, și fiecare loc de producție propus sau instalație implicată în fabricație, testare și eliberarea loturilor.
3. Descrierea procesului de fabricație include cel puțin:
 - (a) diferitele etape de fabricație, inclusiv producția substanței active și descrierea etapelor de purificare;

▼ M1

- (b) se furnizează o diagramă a tuturor etapelor succesive, astfel încât să se poată evalua reproductibilitatea procedurii de fabricație și riscurile efectelor adverse ale produsului finit, cum ar fi contaminarea microbiologică;
 - (c) în cazul fabricației continue, toate detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității și a uniformității fiecărui lot de produs finit. Se furnizează informații despre modul în care se definește un lot și despre dimensiunea sau dimensiunile lotului comercial propus;
 - (d) o listă a substanțelor și a etapelor corespunzătoare în care acestea sunt utilizate, inclusiv pentru substanțele care nu se pot recupera în cursul fabricației;
 - (e) detalii privind amestecul, cu date cantitative referitoare la toate substanțele utilizate, inclusiv un exemplu de lot de producție reprezentativ;
 - (f) o listă a controalelor de producție, cu precizarea etapei de fabricație în care sunt efectuate și a criteriilor de acceptare;
 - (g) pentru produsele sterile, în cazul în care sunt utilizate condiții de sterilizare care nu corespund farmacopeii, detalii privind procesele de sterilizare și/sau procedurile aseptice utilizate.
4. Se furnizează descrierea, documentația și rezultatele studiilor de validare și/sau evaluare pentru etapele critice sau analizele critice utilizate în procesul de fabricație (de exemplu, validarea procesului de sterilizare sau a prelucrării sau umplerii aseptice) și validarea procesului de fabricație în ansamblu, prin furnizarea rezultatelor obținute pentru trei loturi succesive prin utilizarea metodei descrise.

IIIa.2C. Producția și controlul materialelor de start

1. În sensul prezentului punct, „materiale de start” înseamnă toate componentele, inclusiv substanțele active, utilizate la fabricarea produsului medicinal veterinar biologic. Mediile de cultură utilizate pentru producția substanțelor active se consideră a fi un singur material de start.
2. Compoziția calitativă și cantitativă se prezintă în măsura în care autoritățile consideră că aceste informații sunt relevante pentru calitatea produsului finit și eventualele riscuri asociate.
3. Dacă la prepararea respectivelor medii de cultură sunt utilizate materii de origine animală, se menționează și specia de animale și țesutul utilizat și se demonstrează conformitatea cu monografiile relevante, inclusiv cu monografiile generale și cu capitolele generale din Farmacopeea Europeană.
4. Solicitantul furnizează documentația necesară pentru a demonstra că materialele de start, inclusiv materialele de însămânțare, culturile de celule, loturile de ser și alte materiale provenite de la speciile de animale relevante pentru transmiterea encefalopatiei spongiforme transmisibile (EST), și fabricarea produsului medicinal veterinar, îndeplinesc cerințele prevăzute în Nota pentru îndrumarul privind

▼ M1

reducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților encefalopatiilor spongiforme animale prin medicamentele de uz uman și veterinar, precum și cerințele prevăzute în monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană.

5. Pentru demonstrarea respectării acestor cerințe se pot utiliza certificatele de conformitate emise de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale, împreună cu trimiterile la monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană.
6. Dosarul include specificațiile, informațiile privind testele care trebuie efectuate pentru controlul calității tuturor loturilor de materiale de start și rezultatele pentru un lot în ceea ce privește toate componentele utilizate și se transmite în conformitate cu dispozițiile următoare.
7. Pentru materialele de start, se prezintă certificate de analiză, pentru a se demonstra conformitatea cu specificația definită.
8. Materiile colorante trebuie să îndeplinească, în toate cazurile, cerințele prevăzute în Directiva 2009/35/CE.
9. Utilizarea antibioticelor în timpul producției și a conservanțelor se realizează în conformitate cu Farmacopeea Europeană.
10. Pentru excipienții noi, adică excipientul sau excipienții utilizați pentru prima dată în Uniune într-un produs medicinal veterinar sau pentru o cale de administrare nouă, se transmit detalii cu privire la fabricație, caracterizare și controale, cu referințe care să susțină datele de siguranță, atât clinice, cât și neclinice. Pentru materiile colorante se consideră suficiente declarațiile de conformitate menționate în partea II.2C2, punctele 3 și 4.

IIIa.2C1. Materialele de start prezentate în farmacopei

1. Monografiile Farmacopeii Europene se aplică tuturor materialelor de start care sunt prezentate în aceasta, cu excepția cazului în care se furnizează o justificare adecvată.
2. În privința altor substanțe, fiecare stat membru poate să prevadă respectarea propriei farmacopei naționale pentru produsele medicinale fabricate pe teritoriul său.
3. Descrierea metodelor de analiză se poate înlocui cu o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.
4. Controalele de rutină efectuate pentru fiecare lot de materiale de start trebuie să fie conforme cu declarațiile din cererea de acordare a autorizației de comercializare. În cazul în care se utilizează alte controale decât cele menționate în farmacopee, se furnizează dovezi ale îndeplinirii de către materialele de start respective a cerințelor de calitate prevăzute în farmacopee.
5. În cazul 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 comercializare specificații mai adecvate. Presupusa insuficiență se raportează autorităților responsabile de farmacopeea în cauză.

▼ M1**IIIa.2C2. Materialele de start care nu sunt prezentate într-o farmacopee****IIIa.2C2.1. Materialele de start de origine biologică**

1. Dacă în procesul de fabricație a produselor medicinale veterinare sunt folosite materiale-sursă precum microorganisme, țesuturi de origine vegetală sau animală, celule sau fluide (inclusiv sânge) de origine umană sau animală sau structuri celulare biotehnologice, se descriu și se documentează originea, inclusiv regiunea geografică, și istoricul materialelor de start. Se indică originea, starea generală a sănătății și starea imunologică a animalelor utilizate pentru producție și se utilizează amestecuri clar definite de materiale-sursă.
2. Se demonstrează absența contaminării cu agenți externi (bacterii, micoplasme, ciuperci și virusuri), în conformitate cu Farmacopeea Europeană pentru materialele de însămânțare, inclusiv pentru culturile de celule și amestecurile de ser și, ori de câte ori este posibil, pentru materialele-sursă din care sunt derivate.
3. Se furnizează informații cu privire la toate substanțele de origine biologică întrebuițate în oricare dintre etapele procedurii de fabricație. Informațiile trebuie să includă strategia de fabricație, procedurile de purificare și inactivare, alături de validarea aferentă, și toate procedurile controalelor de producție prevăzute pentru asigurarea calității, a siguranței și a uniformității loturilor de produse finite, precum și detalii privind toate testele de contaminare efectuate pe fiecare lot de substanță. Se indică toate precauțiile speciale care ar putea să fie necesare în timpul depozitării materialului de start și, dacă este necesar, termenul de valabilitate al acestuia.
4. În cazul în care se utilizează materiale de start de origine animală sau umană, se descriu măsurile utilizate pentru a se asigura necontaminarea acestora cu agenți externi. Dacă se constată sau se presupune prezența unor agenți externi, materialul corespunzător este îndepărtat sau prelucrat astfel încât să se reducă riscul prezenței într-un tratament validat. Dacă se constată sau se presupune prezența după tratament, materialul corespunzător se utilizează numai dacă prelucrarea ulterioară a produsului asigură eliminarea și/sau inactivarea respectivelor agenți externi; eliminarea și/sau inactivarea unor astfel de agenți externi trebuie demonstrată.
5. Când se utilizează culturi de celule, se demonstrează că celulele și-au păstrat neschimbate caracteristicile până la cel mai mare număr de pasaje utilizat pentru producție.
6. Pentru materialele de start obținute prin inginerie genetică, aceste informații includ detalii precum descrierea celulelor sau tulpinilor-sursă, crearea vectorului de expresie (denumirea, originea, funcția repliconului, promotorul, amplificatorul și alți regulatori), 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.
7. În cazul produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic (OMG) sau care constau în astfel de organisme, partea privind calitatea din cerere este însoțită și de documentele prevăzute în Directiva 2001/18/CE.

▼ M1

8. Dacă este necesar, se prezintă eșantioane ale materialelor de start de origine biologică sau ale reactivilor utilizați în procedurile de testare, pentru a i se permite autorității competente să ia măsurile necesare pentru efectuarea unor teste de control.

IIIa.2C2.2. Materialele de start de origine nebiologică

1. Descrierea se furnizează sub forma unei monografii cu următoarele rubrici:

- (a) denumirea materialului de start, care îndeplinește cerințele prevăzute în secțiunea IIIa.2A1 punctul 4, la care se adaugă eventualele sinonime comerciale sau științifice;
- (b) descrierea materialului de start, într-o formă similară celei utilizate în articolele descriptive din Farmacopeea Europeană;
- (c) funcția materialului de start;
- (d) metodele de identificare;
- (e) toate precauțiile speciale care ar putea să fie necesare în timpul depozitării materialului de start, cu indicarea eventuală a termenului de valabilitate al acestuia.

IIIa.2D. Testele de control efectuate în cursul procesului de fabricație

1. În dosar se includ detalii privind testele din cadrul controalelor de producție, care sunt efectuate asupra etapelor de fabricație intermediare în vederea verificării consecvenței procesului de fabricație și a produsului finit. Se stabilesc specificații pentru fiecare test de control și se descriu metodele analitice. Se furnizează validarea testelor de control, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.
2. În specificația pentru lotul sau loturile de substanță activă se definesc criteriile de acceptare împreună cu testele utilizate pentru exercitarea unui control suficient al calității substanței active. Se include un test pentru activitatea biologică, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare. Se stabilesc limitele superioare cu privire la impurități, luându-se în considerare aspectele de siguranță. Se precizează calitatea microbiologică a substanței active. Se demonstrează absența contaminării cu agenți externi (bacterii, micoplasme, ciuperci și virusuri) în conformitate cu Farmacopeea Europeană.
3. În conformitate cu Directiva 2010/63/UE și cu Convenția europeană pentru protecția animalelor vertebrate utilizate în experimente și alte scopuri științifice, testele se efectuează astfel încât să se utilizeze un număr minim de animale și să se reducă la minimum durerea, suferința, stresul sau vătămările de durată. Dacă este posibil, se utilizează ca alternativă un test *in vitro* atunci când acesta determină înlocuirea sau reducerea utilizării animalelor sau reducerea suferinței.

IIIa.2E. Testele de control efectuate pe produsul finit**IIIa.2E1. Specificația produsului finit**

Pentru toate testele, descrierea tehnicilor de analiză a produsului finit trebuie să cuprindă detalii suficiente pentru evaluarea calității.

▼ **M1**

Dacă există monografiile 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 prezentate dovezi că produsul finit ar putea, dacă ar fi testat conform respectivelor monografii, să îndeplinească condițiile de calitate din respectiva farmacopee, pentru forma farmaceutică în cauză. În cererea de acordare a autorizației de comercializare se prezintă testele respective, care se realizează pe eșantioane reprezentative din fiecare lot de produse finite. Se precizează frecvența testelor efectuate pe volumul total final și nu pe lotul sau loturile realizate din acesta, dacă este cazul. Se justifică frecvența testelor care nu se efectuează ca teste de rutină. Se indică și se justifică criteriile de acceptare pentru eliberare. Se precizează validarea testelor de control care se realizează pe produsul finit.

Se stabilesc limitele superioare cu privire la impurități, luându-se în considerare aspectele de siguranță.

IIIa.2E2. **Descrierea metodelor și validarea testelor de eliberare**

1. Caracteristici generale

Testele privind caracteristicile generale constau, ori de câte ori este necesar, în testarea aspectului produsului finit și în teste fizice sau chimice, cum ar fi pH-ul, osmolalitatea etc. Pentru fiecare dintre respectivele caracteristici, solicitantul stabilește, în fiecare caz în parte, specificații cu limite de încredere adecvate.

2. Testul de identificare și de potență

Dacă este necesar, se realizează un test specific de identificare a substanței active. Când este cazul, testul de identificare poate fi combinat cu testul de potență.

Pentru a se demonstra că fiecare lot prezintă potența adecvată pentru asigurarea eficacității și a siguranței, se efectuează un test de activitate, un test de cuantificare a substanței active sau un test pentru măsurarea cantitativă a funcționalității (activitate biologică/efect funcțional), asociată cu proprietățile biologice relevante.

O analiză a activității biologice este obligatorie atunci când metodele fizico-chimice nu furnizează informații suficiente privind calitatea produsului. O astfel de analiză include, pe cât posibil, materiale de referință și analize statistice care să permită calcularea limitelor de încredere. În cazul în care nu se pot efectua pe produsul finit, testele respective 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 maxime acceptate ale produselor de degradare totale și individuale, imediat după fabricare.

3. Identificarea și analiza componentelor excipienților

În măsura în care este necesar, excipientul sau excipienții 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 altă componentă a excipienților susceptibilă de a cauza o reacție adversă. Dacă este cazul, cantitatea și natura adjuvantului și a componentelor acestuia se verifică pe produsul finit, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.

▼ M1

4. Testele de sterilitate și de puritate

Se demonstrează absența contaminării cu agenți externi (bacterii, micoplasme, ciuperci și endotoxine bacteriene, când este relevant), în conformitate cu Farmacopeea Europeană. Se realizează teste adecvate pentru a se demonstra absența contaminării cu alte substanțe, în funcție de natura produsului medicinal veterinar biologic, de metoda aplicată și de condițiile de fabricație. În cazul în care pentru fiecare lot se efectuează mai puține teste de rutină decât se prevede în Farmacopeea Europeană, testele efectuate trebuie să fie decisive pentru a se considera că monografia a fost respectată. Se furnizează dovezi că produsul medicinal veterinar biologic ar îndeplini cerințele dacă ar fi testat în totalitate în conformitate cu monografia.

5. Umiditatea reziduală

Pentru fiecare lot de produse medicinale liofilizate sau de tablete se testează umiditatea reziduală.

6. Volumul de umplere

Se efectuează teste corespunzătoare pentru a se demonstra volumul de umplere corect.

IIIa.2E3. **Standarde sau materiale de referință**

Se furnizează informații referitoare la procesul de fabricație utilizat pentru stabilirea materialului de referință. Dacă s-au utilizat mai multe standarde de referință pentru un anumit test pe parcursul dezvoltării produsului, se furnizează un istoric de calificare în care se descrie în ce mod a fost menținută relația dintre diferitele standarde.

Dacă se utilizează alte preparate și standarde de referință decât cele din Farmacopeea Europeană, ele se identifică și se descriu în detaliu.

IIIa.2F. **Uniformitatea loturilor**IIIa.2F1. **Substanța activă**

Pentru a se asigura o calitate uniformă a substanței active de la un lot la altul și pentru a se demonstra conformitatea cu specificațiile, se furnizează date pentru loturile reprezentative.

IIIa.2F2. **Produsul finit**

Pentru a se asigura o calitate uniformă a produsului de la un lot la altul și pentru a se demonstra conformitatea cu specificațiile, se furnizează un protocol complet pentru trei loturi consecutive reprezentative din producția de rutină.

IIIa.2G. **Testele de stabilitate**

1. Testele de stabilitate cuprind stabilitatea substanței active și a produsului finit, inclusiv a solventului sau a solvenților, dacă este relevant. Dacă substanța sau substanțele active sunt depozitate, condițiile și durata de depozitare se definesc în funcție de datele privind stabilitatea; aceste date pot fi obținute fie prin testarea substanțelor active înseși, fie prin testarea adecvată a produsului finit.

▼ M1

2. Se furnizează o descriere a testelor efectuate pentru demonstrarea termenului de valabilitate, a condițiilor de depozitare recomandate și a specificațiilor la expirarea termenului de valabilitate propus de către solicitant. Respectivetele teste trebuie să fie întotdeauna studii în timp real; ele se realizează pe cel puțin trei loturi reprezentative obținute în conformitate cu procesul de producție descris și pe produsele păstrate în recipientul sau recipientele finale; respectivetele teste includ teste de stabilitate biologică și fizico-chimică efectuate la intervale regulate, pentru produsul finit, până la expirarea termenului de valabilitate susținut.
3. Concluziile trebuie să conțină rezultatele analizelor, care justifică termenul de valabilitate propus în toate condițiile de depozitare propuse. Rezultatele obținute în timpul studiului de stabilitate se iau în considerare la definirea specificațiilor corespunzătoare pentru formulare și eliberare, pentru a se asigura conformitatea produsului cu termenul de valabilitate susținut.
4. În cazul produselor administrate în hrana animalelor, se furnizează și informațiile necesare cu privire la termenul de valabilitate al produsului medicinal, în diferite etape ale amestecului, când el este amestecat în conformitate cu instrucțiunile recomandate.
5. Dacă un produs finit trebuie reconstituit înaintea administrării sau dacă este administrat în apa de băut, sunt necesare detalii cu privire la termenul de valabilitate propus al produsului medicinal reconstituit. Se furnizează date în sprijinul termenului de valabilitate propus al produsului medicinal reconstituit.
6. În cazul recipientelor cu doze multiple, se prezintă date privind stabilitatea, dacă acestea sunt relevante, pentru a se justifica termenul de valabilitate al medicamentului după prima străpungere sau deschidere, și se definește o specificație pentru recipientele aflate în uz.
7. Dacă un produs finit poate genera produse de degradare, solicitantul declară care sunt produsele respective și indică metodele de identificare și procedurile de testare utilizate.
8. Datele privind stabilitatea obținute în cazul produselor combinate se pot utiliza atunci când sunt justificate în mod adecvat pentru produsele derivate care conțin una sau mai multe componente identice.
9. Se demonstrează eficacitatea oricărui sistem de conservare. Pot să fie suficiente informațiile privind eficacitatea conservanților în alte produse medicinale veterinare biologice similare care provin de la același producător.

IIIa.2H. Alte informații

Pot fi incluse în dosar informații privind calitatea produsului medicinal veterinar biologic care nu fac obiectul părților IIIa.2-IIIa.2G.

IIIa.3. *Partea 3: Documentația privind siguranța (teste privind siguranța și reziduurile)*

1. Fiecare raport de studiu include:
 - (a) o copie a planului studiului (a protocolului);
 - (b) o declarație de conformitate cu bunele practici de laborator, după caz;

▼ M1

- (c) o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate;
 - (d) o descriere și o justificare a sistemului de testare;
 - (e) o descriere a rezultatelor obținute, suficient de detaliată pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor;
 - (f) o analiză statistică a rezultatelor, dacă este cazul;
 - (g) o analiză a rezultatelor, cu comentarii privind efectele observate și cele neobservate, precum și orice concluzie neobișnuită;
 - (h) denumirea laboratorului;
 - (i) numele conducătorului studiului;
 - (j) semnătura și data;
 - (k) locul și perioada de timp în care a fost efectuat studiul;
 - (l) legenda cu abrevierile și codurile, indiferent dacă sunt acceptate pe plan internațional sau nu;
 - (m) descrierea procedurilor matematice și statistice.
2. Studiile publicate pot fi acceptate dacă ele conțin o cantitate suficientă de date și detalii suficiente pentru a permite o evaluare independentă. Tehnicile experimentale se descriu într-un mod suficient de detaliat, astfel încât să fie posibilă reproducerea lor și investigatorul să le poată stabili valabilitatea. Rezumatele studiilor pentru care nu sunt disponibile rapoarte detaliate nu sunt acceptate ca documentație valabilă. Când substanța a fost evaluată anterior pentru stabilirea LMR, pentru a se aborda anumite cerințe de siguranță se poate face referire la EPMAR. În cazul în care se face referire la EPMAR, nu este necesar să se prezinte studii deja evaluate ca parte a evaluării LMR; se furnizează numai studii noi care nu sunt disponibile pentru evaluarea LMR. În cazul în care calea de expunere (de exemplu, pentru utilizator) nu este identică cu cea utilizată în conformitate cu Regulamentul (UE) 2018/78, ar putea fi necesare studii noi.

IIIa.3A. Testele vizând siguranța

1. Se transmite o documentație adecvată privind siguranța, pe baza căreia să se poată evalua:
- (a) posibila toxicitate a produsului medicinal veterinar și orice efect periculos sau nedorit care poate apărea la speciile-țintă în condițiile de utilizare propuse;
 - (b) posibilele riscuri care ar putea rezulta în urma expunerii oamenilor la produsul medicinal veterinar, de exemplu în timpul administrării acestuia la animal;
 - (c) posibilele riscuri pentru mediu rezultate din utilizarea produsului medicinal veterinar.

▼ M1

2. În unele cazuri ar putea fi necesară testarea metaboliților compusului de bază, dacă aceștia constituie reziduuri care pot ridica probleme.
3. Un excipient utilizat pentru prima dată într-un produs medicinal veterinar sau pe o cale de administrare nouă se tratează ca o substanță activă.
4. Se abordează toate secțiunile enumerate în partea IIIa.3A. În funcție de natura produsului, anumite secțiuni ar putea să nu fie relevante și se pot omite studii, dacă există o justificare adecvată.

IIIa.3A1. Identificarea precisă a produsului și a substanței sau substanțelor sale active:

- (a) denumirea comună internațională (INN);
- (b) denumirea dată de Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată (IUPAC);
- (c) numărul CAS (*Chemical Abstracts Service*);
- (d) clasificarea terapeutică, farmacologică și chimică;
- (e) sinonime și abrevieri;
- (f) formula structurii;
- (g) formula moleculară;
- (h) masa moleculară;
- (i) gradul de impuritate;
- (j) compoziția calitativă și cantitativă a impurităților;
- (k) descrierea proprietăților fizice;
- (l) solubilitatea în apă și în solvenți organici, exprimată în g/l, cu indicarea temperaturii;
- (m) refracția luminii, rotația optică etc.;
- (n) formularea produsului.

IIIa.3A2. Farmacologie

1. Studiile farmacologice au o importanță fundamentală pentru clarificarea mecanismelor prin care produsul medicinal veterinar produce efecte terapeutice; se includ, în consecință, studiile farmacologice realizate la speciile-țintă de animale și, când este cazul, la specii diferite de speciile-țintă. Dacă este cazul, se poate face trimitere la studiile prezentate în partea 4 a dosarului.
2. Studiile farmacologice pot fi de ajutor și pentru înțelegerea fenomenelor toxicologice. În cazul în care un produs medicinal veterinar are efecte farmacologice în absența unui răspuns toxic sau în doze mai mici decât cele necesare pentru a produce efecte toxice, respectivele efecte farmacologice se iau în considerare în cursul evaluării siguranței produsului medicinal veterinar.

▼ M1

3. Documentația referitoare la siguranță este întotdeauna precedată de detalii privind investigațiile farmacologice efectuate pe animalele de laborator și de toate informațiile relevante observate pe parcursul studiilor clinice desfășurate pe animale-țintă.

IIIa.3A2.1. Farmacodinamică

Se furnizează informații privind mecanismul de acțiune al substanței sau al substanțelor active, împreună cu informații privind efectele farmacodinamice primare și secundare, pentru a se permite o mai bună înțelegere a oricărui efect advers în studiile realizate pe animale. Rapoartele detaliate privind proprietățile farmacodinamice în relație cu efectul terapeutic se includ în partea 4A a dosarului.

IIIa.3A2.2. Farmacocinetică

Se furnizează date privind soarta metabolică a substanței active și a metaboliților acesteia la animalele de laborator, în ceea ce privește absorbția, distribuția, metabolismul și excreția (ADME). Datele se corelează cu concluziile privind raportul dintre doză și efect din studiile farmacologice și toxicologice, în scopul de a se determina nivelul adecvat de expunere.

IIIa.3A3. Toxicologie

1. Documentația privind toxicologia respectă ghidurile publicate de agenție privind abordarea generală în materie de testare și ghidurile privind studiile specifice. Aceste ghiduri cuprind datele toxicologice necesare pentru stabilirea siguranței utilizatorului și evaluarea efectelor adverse asupra animalelor-țintă și a mediului.
2. Studiile de toxicitate se realizează pe substanța sau substanțele active, și nu pe preparat, cu excepția cazului în care se prevede în mod specific altfel.
3. Studiile pe animale se efectuează pe rase consacrate de animale de laborator pentru care sunt disponibile (de preferat) date istorice.

IIIa.3A3.1. Toxicitatea dozei unice

Studiile de toxicitate a dozei unice pot fi utilizate pentru a se anticipa:

- (a) posibilele efecte ale supradozei acute asupra speciilor-țintă;
- (b) posibilele efecte ale administrării accidentale la oameni;
- (c) dozele care pot fi folosite în mod util în studiile cu doze repetate.

Studiile de toxicitate a dozei unice indică 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 anticipează o expunere substanțială a utilizatorului produsului medicinal veterinar prin inhalare sau contact cu pielea, se studiază respectivele căi de expunere.

▼ M1**IIIa.3A3.2. Toxicitatea după doze repetate**

Obiectivul testelor de toxicitate după doze repetate este evidențierea eventualelor modificări 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 mod normal este suficient un studiu de toxicitate după 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 se aleg luându-se în considerare condițiile propuse de utilizare clinică și/sau de expunere a utilizatorului. Solicitantul prezintă motivele pentru amploarea și durata studiilor și pentru dozele alese.

IIIa.3A3.3. Toleranța speciilor-țintă

Se furnizează 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 IIIa.4A4 (siguranța animalelor-țintă). Se identifică studiile în cauză, dozele la care s-a produs intoleranța și speciile și rasele în cauză. De asemenea, se furnizează detalii cu privire la toate modificările fiziologice neașteptate. Rapoartele complete ale studiilor respective se includ în partea 4 a dosarului.

IIIa.3A3.4. Toxicitatea pentru reproducere, inclusiv toxicitatea pentru dezvoltare**1. Studiul efectelor asupra reproducerii**

În cazul produselor destinate utilizării la animale de reproducție, se furnizează studii de siguranță pentru reproducere, efectuate în conformitate cu Ghidul nr. 43 al VICH. Nu se preconizează studii de toxicitate pentru reproducere efectuate pe animale de laborator pentru evaluarea efectelor asupra utilizatorului.

2. Studiu de toxicitate pentru dezvoltare

Pentru evaluarea efectelor la speciile-țintă de animale nu sunt necesare studii de toxicitate pentru dezvoltare în cazul produselor destinate numai utilizării la alte animale decât cele de reproducție. În cazul altor produse se efectuează un studiu de toxicitate pentru dezvoltare la cel puțin o specie, care poate fi specia-țintă.

Pentru evaluarea siguranței utilizatorilor, se efectuează teste standard de toxicitate pentru dezvoltare, în conformitate cu teste standard bazate pe ghiduri consacrate (inclusiv Ghidul nr. 32 al VICH și testele recomandate de OCDE) în toate cazurile în care se poate preconiza o expunere semnificativă a utilizatorului.

IIIa.3A3.5. Genotoxicitate

Se efectuează teste ale potențialului genotoxic, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare, în vederea evidențierii modificărilor pe care o substanță le-ar putea produce în materialul genetic al celulelor. Se evaluează proprietățile genotoxice ale oricărei substanțe care urmează să fie inclusă pentru prima dată într-un produs medicinal veterinar.

▼ M1

Substanța sau substanțele active sunt supuse de obicei unei serii standard de teste de genotoxicitate, în conformitate cu teste standard bazate pe ghiduri consacrate (inclusiv Ghidul nr. 23 al VICH și testele OCDE).

IIIa.3A3.6. Carcinogenitate

Când se decide dacă este necesară efectuarea de teste de carcinogenitate, se iau în considerare rezultatele testelor de genotoxicitate, relațiile structură-activitate și concluziile testelor de toxicitate după doze repetate care pot demonstra potențialul de apariție a modificărilor hiperplazice/neoplazice.

Se ia 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 de animale-țintă și om.

Testele de carcinogenitate se efectuează în conformitate cu teste standard bazate pe ghiduri consacrate (inclusiv Ghidul nr. 28 al VICH și testele OCDE).

IIIa.3A3.7. Excepții

Dacă un produs medicinal veterinar este destinat utilizării topice, se studiază absorbția sistemică la speciile de animale-țintă. Dacă se dovedește că absorbția sistemică este nesemnificativă, se pot omite testele de toxicitate după doze repetate, testele de toxicitate pentru dezvoltare și testele de carcinogenitate, cu excepția cazurilor în care:

- (a) în condițiile de utilizare stabilite, se preconizează administrarea pe cale orală a produsului medicinal veterinar la animal; sau
- (b) în condițiile de utilizare stabilite, se preconizează expunerea utilizatorului la produsul medicinal veterinar pe cale orală.

IIIa.3A4. Alte cerințe**IIIa.3A4.1. 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, imunogenitate, imunotoxicitate, neurotoxicitate sau disfuncții endocrine, sunt necesare teste suplimentare, de exemplu studii de sensibilizare sau teste de neurotoxicitate târzie. În funcție de natura produsului, poate fi necesară efectuarea de studii suplimentare pentru a se evalua mecanismul care stă la baza efectului toxic sau a potențialului de iritare.

Pentru produsele care ar putea fi asociate cu expunerea pielii și a ochilor, se furnizează studii referitoare la iritare și sensibilizare. Respectivul studii se efectuează în general cu formularea finală.

La conceperea studiilor și la evaluarea rezultatelor acestora se iau în considerare stadiul cunoștințelor științifice și ghidurile consacrate.

▼ **M1****IIIa.3A4.2. Observații la oameni**

Se furnizează informații din care să reiasă dacă substanțele active din punct de vedere farmacologic ale produsului medicinal veterinar sunt utilizate ca medicamente în terapia umană; în caz afirmativ, se realizează, pe baza studiilor publicate, o compilație a tuturor efectelor observate la oameni (inclusiv reacțiile adverse) și a cauzelor efectelor respective, în măsura în care acestea ar putea fi importante pentru evaluarea siguranței produsului medicinal veterinar; se menționează cazurile în care constituenții produselor nu sunt utilizați sau nu mai sunt utilizați ca produse medicinale în terapia umană din motive de siguranță, dacă respectivele cazuri se află la dispoziția publicului.

IIIa.3A4.3. Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la oameni

Cerințele în materie de date menționate la acest punct sunt legate de substanțele antibacteriene și este posibil ca ele să nu fie aplicabile altor tipuri de antimicrobiene (și anume antivirale, antifungice și antiprotozoare); pentru alte substanțe decât cele antibacteriene pentru care s-a stabilit existența rezistenței la antimicrobiene, se pot respecta aceleași cerințe, dacă este cazul.

Sunt necesare date privind apariția potențială a unor bacterii rezistente sau a unor determinanți de rezistență care pot afecta sănătatea oamenilor și care sunt asociați cu utilizarea produselor medicinale veterinare. Mecanismele de dezvoltare și de selecție a unei astfel de rezistențe sunt deosebit de importante din acest punct de vedere. În cazul în care este necesar, se propun măsuri de limitare a dezvoltării rezistenței pentru utilizările preconizate ale produsului medicinal veterinar.

Datele privind rezistența în cadrul unei utilizări clinice a produsului la animalele-țintă se abordează în conformitate cu partea IIIa.4A2. Dacă este relevant, se face trimitere la datele prezentate în partea IIIa.4A2.

1. În cazul animalelor de la care se obțin produse alimentare, în evaluarea riscurilor se abordează:
 - (a) identificarea bacteriilor rezistente sau a determinanților de rezistență care ar putea fi asociați unor boli la om (bacterii zoonotice și/sau comensale) și care sunt selectați prin utilizarea produsului medicinal veterinar antimicrobian la animalele-țintă (identificarea pericolelor);
 - (b) probabilitatea eliberării pericolului sau a pericolelor identificate de la speciile-țintă de animale, ca urmare a utilizării produsului medicinal veterinar în cauză;
 - (c) probabilitatea expunerii ulterioare a omului la pericolul sau pericolele identificate prin alimente sau prin contact direct și consecințele unei astfel de expuneri (efecte nocive) asupra sănătății umane. Sunt disponibile orientări în Ghidul nr. 27 al VICH GL27 și în orientările UE.
2. Pentru animalele de companie, analiza riscurilor pentru sănătatea umană sau cea publică abordează:
 - (a) identificarea bacteriilor rezistente sau a determinanților de rezistență care ar putea fi asociați unor boli la om și care sunt selectați prin utilizarea produsului medicinal veterinar antimicrobian la animalele-țintă;

▼ **M1**

- (b) o estimare a expunerii la bacterii zoonotice și comensale în speciile-țintă de animale, bazată pe condițiile de utilizare a produsului medicinal veterinar în cauză;
- (c) luarea în considerare a expunerii ulterioare a omului la microorganisme cu RAM și a consecințelor unei astfel de expuneri asupra sănătății umane.

3. Se abordează rezistența din mediu.

IIIa.3A5. Siguranța utilizatorului

În secțiunea referitoare la siguranța utilizatorului se includ o evaluare a efectelor constatate în părțile IIIa.3A-IIIa.3A4 și o corelare a efectelor respective cu tipul și gradul de expunere a omului la produs, în vederea formulării unor avertismente adecvate adresate utilizatorilor și a altor măsuri de gestionare a riscurilor.

Siguranța utilizatorului se abordează în conformitate cu ghidurile elaborate de CVMP.

IIIa.3A6. Evaluarea riscurilor pentru mediu

IIIa.3A6.1. Evaluarea riscurilor pentru mediu ale produselor medicinale veterinare care nu conțin organisme modificate genetic și care nu constau în astfel de organisme

1. Se efectuează o evaluare a riscurilor pentru mediu pentru a se estima potențialele efecte nocive pe care utilizarea produsului medicinal veterinar le-ar putea avea asupra mediului și pentru a se identifica riscurile unor astfel de efecte. De asemenea, în evaluare se identifică orice măsură de precauție care poate fi necesară în vederea reducerii riscurilor.
2. Evaluarea se desfășoară în două etape. Prima etapă a evaluării se efectuează întotdeauna. Detaliile evaluării se furnizează în conformitate cu ghidurile publicate de agenție. Se indică expunerea potențială a mediului la produs și nivelul de risc asociat unei asemenea expuneri, luându-se în considerare, în special, următoarele elemente:
 - (a) specia sau speciile-țintă de animale și tipurile propuse de utilizare;
 - (b) metoda de administrare, în special amplexarea posibilă în care produsul va pătrunde direct în sistemele ecologice;
 - (c) posibila excreție a medicamentului, a substanțelor active ale acestuia sau a metaboliților relevanți în mediu, de către animalele tratate; persistența în aceste excremente;
 - (d) eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a altor deșeuri de produse medicinale.
3. În a doua etapă se desfășoară o investigație specifică suplimentară privind soarta produsului și efectele acestuia asupra anumitor ecosisteme, în conformitate cu ghidurile publicate de către agenție. Se iau în considerare gradul de expunere a mediului la produs și informațiile disponibile privind proprietățile fizice/chimice, farmacologice și/sau toxicologice ale substanței sau ale substanțelor în cauză, inclusiv ale metaboliților, în cazul unui risc identificat, care au fost obținute în timpul desfășurării celorlalte teste și trialuri necesare în baza prezentului regulament.

▼ M1

În cazul produselor destinate speciilor de la care se obțin produse alimentare, substanțele persistente, bioacumulative și toxice (PBT) sau foarte persistente și foarte bioacumulative (vPvB) se clasifică în conformitate cu criteriile din anexa XIII la Regulamentul REACH și se evaluează în conformitate cu ghidurile publicate de agenție pentru evaluarea caracterului PBT și vPvB al substanțelor din produsele medicinale veterinare.

IIIa.3A6.2. Evaluarea riscului pentru mediu al produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic sau care constau în astfel de organisme

1. În cazul produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic sau care constau în astfel de organisme, cererea este însoțită și de documentele prevăzute la articolul 2 și în partea C din Directiva 2001/18/CE.
2. Efectele adverse potențiale asupra sănătății umane și asupra mediului, care se pot produce prin transferul de gene de la OMG-uri la alte organisme sau care pot rezulta din modificări genetice, se evaluează cu precizie pentru fiecare caz în parte. O astfel de evaluare a riscurilor pentru mediu are ca obiectiv identificarea și evaluarea efectelor adverse potențiale directe și indirecte, imediate sau târzii ale OMG-urilor asupra sănătății umane și asupra mediului (inclusiv asupra plantelor și animalelor) și se efectuează în conformitate cu principiile din anexa II la Directiva 2001/18/CE.

IIIa.3B. Testele privind reziduurile

1. În sensul prezentului punct, se aplică definițiile din Regulamentul (CE) nr. 470/2009.
2. Scopul studierii eliminării reziduurilor din țesuturile comestibile sau din ouă, lapte și miere (ceară, dacă este cazul) care provin de la animale tratate este de a se determina în ce condiții și în ce măsură reziduurile pot să persiste în produsele alimentare care provin de la aceste animale. În plus, studiile servesc la stabilirea unei perioade de așteptare.
3. În cazul produselor medicinale veterinare destinate utilizării la animale de la care se obțin produse alimentare, documentația referitoare la reziduuri arată:
 - (a) în ce măsură și cât timp persistă reziduurile de produs medicinal veterinar sau de metaboliți ai acestuia în țesuturile comestibile ale animalului tratat sau în laptele, ouăle și/sau mierea (ceara, dacă este cazul) obținute de la acesta;
 - (b) că, pentru prevenirea oricăror riscuri pentru sănătatea consumatorului cauzate de produsele alimentare obținute din animale tratate, este posibil să se stabilească perioade de așteptare realiste care pot fi respectate în condițiile concrete din agricultură;
 - (c) că metoda sau metodele de analiză utilizate în studiile vizând eliminarea reziduurilor sunt validate în mod suficient pentru a oferi siguranța necesară a faptului că datele prezentate privind reziduurile sunt adecvate pentru stabilirea perioadei de așteptare.

▼ M1**IIIa.3B1. Identificarea produsului**

Se asigură identificarea produsului sau a produselor medicinale veterinare utilizate în cadrul testării, inclusiv prin menționarea următoarelor:

- (a) compoziția;
- (b) rezultatele testelor fizico-chimice (potență și puritate) pentru lotul sau loturile relevante;
- (c) identificarea lotului.

IIIa.3B2. Depleția reziduurilor

1. Obiectivul acestor studii, care măsoară viteza de dispariție a reziduurilor din animalul-țintă după ultima administrare a produsului medicinal veterinar, este de a permite stabilirea perioadelor de așteptare necesare pentru a se asigura că în produsele alimentare obținute de la animale tratate nu există reziduuri care ar putea constitui un pericol pentru consumatori.
2. Se raportează starea actuală a limitei maxime de reziduuri pentru componentele produsului medicinal veterinar la speciile-țintă relevante.
3. Nivelurile de reziduuri prezente se determină într-un număr suficient de momente în timp, după ce animalele utilizate pentru testare au primit ultima doză de produs medicinal veterinar. Studiile pe mamifere și păsări se efectuează în conformitate cu Ghidul nr. 48 al VICH și cu alte orientări relevante. Studiile vizând reziduurile din miere se desfășoară în conformitate cu Ghidul nr. 56 al VICH, iar studiile vizând eliminarea reziduurilor la specii acvatice, în conformitate cu Ghidul nr. 57 al VICH.
4. Pe baza evaluării, se abordează raționamentul pentru perioada de așteptare propusă.

IIIa.3B3. Metoda de analiză a reziduurilor

1. Studiul (studiile) privind depleția reziduurilor, metoda (metodele) analitică (analitice) și validarea acesteia (acestora) se efectuează în conformitate cu VICH GL49.
2. Adecvația metodei de analiză propuse se evaluează raportat la stadiul cunoștințelor științifice și tehnice disponibile la momentul depunerii cererii.

IIIa.4. *Partea 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice)***IIIa.4A. Studiile preclinice**

Studiile preclinice servesc la investigarea siguranței și a eficacității produsului la animalele-țintă și sunt necesare pentru a se stabili activitatea farmacologică, proprietățile farmacocinetice, doza și intervalul dintre doze, rezistența (dacă este cazul) și toleranța animalelor-țintă la produs.

IIIa.4A1. Farmacologie**IIIa.4A1.1. Farmacodinamică**

1. Se caracterizează efectele farmacodinamice ale substanței sau substanțelor active incluse în produsul medicinal veterinar.

▼ **M1**

2. Se descriu adecvat modul de acțiune și efectele farmacologice pe care se bazează aplicația recomandată în practică, inclusiv efectele secundare (dacă există). În general, se studiază efectele asupra principalelor funcții fiziologice. Rezultatele se exprimă cantitativ (cu ajutorul, de exemplu, al curbelor doză-efect, al curbelor timp-efect etc.) și, ori de câte ori este posibil, în comparație cu o substanță a cărei acțiune este bine cunoscută. Dacă se afirmă că o anumită substanță activă are o activitate superioară, se demonstrează diferența și se arată că aceasta este semnificativă din punct de vedere statistic.
3. Se investighează orice efect al altor caracteristici ale produsului (cum ar fi calea de administrare sau formularea) asupra acțiunii farmacologice a substanței active.
4. Tehnicile experimentale se descriu într-un mod suficient de detaliat, cu excepția cazului în care sunt proceduri standard, astfel încât să fie posibile reproducerea și stabilirea validității lor. Se descriu în mod clar rezultatele experimentale și se prezintă rezultatele eventualelor comparații statistice.
5. Se investighează, de asemenea, orice modificare cantitativă a răspunsurilor obținute în urma administrării repetate a substanței, cu excepția cazului în care se oferă motive adecvate să se procedeze altfel.

IIIa.4A1.2. Farmacocinetică

1. Datele farmacocinetice de bază referitoare la substanța activă sunt solicitate în contextul evaluării siguranței și a eficacității produsului medicinal veterinar la speciile-țintă de animale, în special dacă este vorba de o substanță sau o formulare nouă.
2. Obiectivele studiilor farmacocinetice asupra speciilor-țintă de animale pot fi clasificate în patru categorii principale:
 - (a) descrierea caracteristicilor farmacocinetice de bază (și anume, absorbția, distribuția, metabolismul și excreția) substanței active din formulare;
 - (b) investigarea relațiilor dintre posologie, concentrația în plasmă și în țesuturi de-a lungul timpului și efectele farmacologice, terapeutice sau toxice;
 - (c) după caz, compararea parametrilor farmacocinetici dintre diversele specii-țintă și examinarea eventualelor diferențe dintre specii care au un impact asupra siguranței speciei-țintă de animale și asupra eficacității produsului medicinal veterinar;
 - (d) după caz, compararea biodisponibilității pentru sprijinirea corelației informațiilor referitoare la siguranță și eficacitate între diferite produse, forme farmaceutice, concentrații sau căi de administrare sau compararea impactului modificărilor survenite în fabricație sau compoziție, inclusiv în formule-pilot și formulări finale.
3. În cazul speciilor-țintă de animale, sunt necesare, de regulă, studii farmacocinetice în completarea studiilor farmacodinamice pentru a sprijini stabilirea unei posologii sigure și eficiente (calea și locul de administrare, doza, intervalul dintre doze, numărul de administrări etc.). Se poate dovedi necesară efectuarea unor studii farmacocinetice suplimentare pentru a se stabili posologia, în funcție de anumite variabile ale populației.

▼ M1

4. În cazul în care au fost incluse studii farmacocinetice în partea 3 a dosarului, se pot face trimiteri la acestea.
5. Pentru combinații fixe, a se vedea secțiunea IV.

IIIa.4A2. Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la animale

1. Pentru produsele medicinale veterinare biologice relevante (de exemplu, substanțele cu activitate antimicrobiană și antiparazitară) se furnizează informații despre rezistența actuală (dacă este cazul) și despre apariția potențială a rezistenței cu relevanță clinică pentru indicația declarată pentru speciile-țintă de animale. Dacă este posibil, se prezintă informații despre mecanismul sau mecanismele de rezistență, baza genetică moleculară a rezistenței și rata de transfer a determinantilor rezistenței. Ori de câte ori este relevant, se prezintă informații despre corezistență și rezistență încrucișată. Solicitantul propune măsuri de limitare a dezvoltării rezistenței în organisme cu relevanță clinică pentru utilizările preconizate ale produsului medicinal veterinar.
2. Rezistența relevantă pentru riscurile pentru oameni se abordează în partea 3 din dosar. Dacă este relevant, se face trimitere la datele prezentate în partea 3 din dosar.

IIIa.4A3. Determinarea și confirmarea dozei

1. Se furnizează date adecvate pentru a se justifica doza propusă, intervalul dintre doze, durata tratamentului și orice interval până la readministrarea tratamentului.
2. Pentru studiile efectuate în condiții de teren se furnizează informații relevante, astfel cum se subliniază în studiile clinice.

IIIa.4A4. Toleranța la specia sau speciile-țintă

1. Se investighează toleranța locală și sistemică a produsului medicinal veterinar la specia sau speciile-țintă de animale. Studiile privind siguranța la animalele-țintă au scopul de a caracteriza semnele de intoleranță și de a stabili o marjă adecvată de siguranță prin utilizarea căii sau căilor de administrare recomandate. Acest scop poate fi atins prin mărirea dozei și/sau a duratei tratamentului.
2. Raportul sau rapoartele de studiu trebuie să cuprindă detalii referitoare la toate efectele farmacologice preconizate și la toate reacțiile adverse. Studiile privind siguranța animalelor-țintă se efectuează în conformitate cu VICH și cu ghidurile relevante publicate de agenție. Informații privind siguranța la speciile-țintă pot fi preluate și din alte studii preclinice și clinice, alături de informații relevante din literatura de specialitate publicată.

IIIa.4B. Trialuri clinice**IIIa.4B1. Principii generale**

1. Trialurile clinice se concep, se efectuează și se raportează ținându-se seama de VICH și de ghidurile relevante publicate de agenție. Datele rezultate din trialurile clinice efectuate în afara Uniunii pot fi luate în considerare pentru evaluarea unei cereri de acordare a unei autorizații de comercializare numai în cazul în care datele sunt suficient de reprezentative pentru situația din Uniune.

▼ **M1**

2. Datele experimentale, cum ar fi trialurile exploratorii/pilot sau rezultatele metodelor neexperimentale, se confirmă prin date obținute în condiții de teren normale, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.
3. Scopul trialurilor clinice este să investigheze în condiții de teren siguranța și eficacitatea unui produs medicinal veterinar la animalele-țintă, în condiții normale de creștere a animalelor și/sau ca parte a unei bune practici veterinare. Aceste studii servesc la demonstrarea efectului produsului medicinal veterinar după administrarea la speciile-țintă vizate conform posologiei propuse și căii sau căilor de administrare propuse. Prin modul în care sunt concepute, trialurile urmăresc să sprijine indicațiile și să țină seama de eventualele contraindicații în funcție de specie, vârstă, rasă și sex, de instrucțiunile de utilizare ale produsului medicinal veterinar, precum și de eventualele reacții adverse pe care le-ar putea produce acesta.
4. Toate trialurile clinice veterinare se efectuează în conformitate cu un protocol detaliat a trialului. Pentru formulările destinate utilizării în trialuri clinice veterinare în Uniune, mențiunea „numai pentru utilizare în trialuri clinice veterinare” trebuie să figureze distinct și permanent pe etichetă.
5. Exceptând situațiile deosebite care necesită justificare, trialurile clinice se efectuează pe animale de control (trialuri clinice controlate). Rezultatele privind eficacitatea noului produs se compară cu cele obținute la speciile-țintă de animale cărora le-a fost administrat un produs medicinal veterinar autorizat în Uniune, care a demonstrat un nivel acceptabil de eficacitate și a fost aprobat spre utilizare pentru indicația sau indicațiile propuse la aceleași specii-țintă de animale sau cărora li s-a administrat un tratament placebo sau niciun fel de tratament. Se raportează toate rezultatele obținute, indiferent dacă sunt pozitive sau negative.
6. În conceperea protocolului, în analiza și în evaluarea trialurilor clinice se utilizează principii statistice consacrate, în conformitate cu orientarea relevantă publicată de agenție, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.

IIIa.4B2. Documentația

Dosarul vizând eficacitatea include toată documentația preclinică și clinică, indiferent dacă este favorabilă sau nefavorabilă produselor medicinale veterinare, pentru a se permite o evaluare generală obiectivă a raportului beneficiu/risc specific produsului în cauză.

IIIa.4B2.1. Rezultatele studiilor preclinice

Ori de câte ori este posibil, se furnizează date privind rezultatele:

- (a) testelor care demonstrează activitatea farmacologică;
- (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;

▼ M1

- (e) testelor pentru determinarea și confirmarea dozei (inclusiv intervalul dintre doze, durata tratamentului și orice interval până la readministrarea tratamentului)
- (f) testelor și investigațiilor vizând rezistența, dacă este cazul.

Dacă pe parcursul testelor apar rezultate neașteptate, acestea se descriu cu detalii suficiente. În plus, în toate rapoartele studiilor preclinice se furnizează următoarele date:

- (a) un rezumat;
- (b) un protocol de studiu;
- (c) o descriere detaliată a obiectivelor, a concepției și a efectuării, în care sunt incluse metodele, aparatura și materialele utilizate, detalii cu privire la specie, vârstă, greutate, sex, număr, rasă de animale, identificarea animalelor, doza, calea și schema de administrare;
- (d) o analiză statistică a rezultatelor;
- (e) o analiză obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar la animalele-țintă.

Omiterea oricăreia dintre aceste date trebuie justificată.

IIIa.4B2.2. Rezultatele trialurilor clinice

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

Deținătorul autorizației de comercializare ia toate măsurile necesare pentru a asigura faptul că documentele originale, care au stat la baza datelor furnizate, sunt păstrate timp de cel puțin cinci ani de la data la care produsul medicinal veterinar nu mai este autorizat.

Pentru fiecare trial clinic, observațiile clinice se rezumă într-un tabel sinoptic al trialurilor și al rezultatelor acestora, indicându-se, în particular:

- (a) numărul de animale de control și testate, tratate fie individual, fie colectiv, și defalcate în funcție de specie sau rasă, vârstă și sex;
- (b) numărul de animale retrase prematur din trialuri și motivele retragerii;
- (c) în cazul animalelor de control, dacă acestora:
 - (i) nu li s-a administrat niciun tratament;
 - (ii) li s-a administrat un placebo;

▼ **M1**

- (iii) li s-a administrat un alt produs medicinal veterinar autorizat în Uniune, care a demonstrat un nivel acceptabil de eficacitate și a fost aprobat spre utilizare pentru indicația sau indicațiile propuse la aceleași specii-țintă de animale; sau
- (iv) li s-a administrat aceeași substanță activă precum cea investigată, cu o formulare diferită sau pe o cale de administrare diferită;
- (d) frecvența reacțiilor adverse observate;
- (e) observații referitoare la efectul asupra performanțelor animalelor, după caz;
- (f) detalii privind animalele testate care pot fi supuse unui risc mai mare 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.

Investigatorul principal formulează concluzii generale privind eficacitatea și siguranța produsului medicinal veterinar la animalele-țintă, în condițiile de utilizare propuse și, în particular, precizează orice informație referitoare la indicații și contraindicații, doză și durata medie a tratamentului și, după caz, la eventualele interacțiuni observate cu alte produse medicinale veterinare sau cu aditivi pentru hrana animalelor, precum și orice precauție specială care trebuie luată în timpul tratamentului și semnele clinice ale supradozării, atunci când acestea sunt observate.

SECȚIUNEA IIIb

CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE IMUNOLOGICE

Următoarele cerințe se aplică produselor medicinale veterinare imunologice, astfel cum sunt definite la articolul 4 alineatul (5), cu excepția cazului în care în secțiunea IV se specifică altfel.

IIIb.1. **Partea 1: Rezumatul dosarului**

A se vedea secțiunea I.

IIIb.2. **Partea 2: Documentația privind calitatea (informații fizico-chimice, biologice și microbiologice)**IIIb.2.A. **Descrierea produsului**IIIb.2A1. **Compoziția calitativă și cantitativă**

1. Compoziția calitativă a tuturor constituenților produsului medicinal veterinar imunologic reprezintă denumirea sau descrierea următoarelor:
 - (a) substanța sau substanțele active;
 - (b) constituenții adjuvanților;
 - (c) constituenții sau constituenții altor excipienți, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv conservanții, stabilizatorii, materiile colorante, substanțele aromatizante și aromatice, markerii etc.;
 - (d) solvenții de reconstituire auxiliari.

▼ **M1**

2. Datele de la punctul 1 se completează cu toate datele relevante referitoare la ambalajul direct și, după caz, ambalajul secundar și, dacă este cazul, la modul de închidere, precum și cu detalii privind dispozitivele cu ajutorul cărora se utilizează sau se administrează produsul medicinal veterinar imunologic și care se livrează împreună cu acesta. În cazul în care dispozitivul nu se livrează împreună cu produsul medicinal veterinar imunologic, se furnizează informații relevante privind dispozitivul, în cazul în care acestea sunt necesare pentru evaluarea produsului.
3. Terminologia uzuală care trebuie folosită la descrierea constituenților produselor medicinale veterinare imunologice reprezintă, în pofida aplicării celorlalte dispoziții ale articolului 8:
 - (a) pentru substanțele care apar în Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, în farmacopeea unuia dintre statele membre, titlul principal al monografiei în cauză, care va fi obligatoriu pentru toate substanțele respective, împreună cu trimiterea la farmacopeea în cauză;
 - (b) pentru alte substanțe, INN recomandată de OMS, la care se poate adăuga altă denumire comună sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă; substanțele care nu au o denumire comună internațională 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, alte detalii relevante;
 - (c) pentru materiile colorante, desemnarea prin codul „E” care le este atribuit prin Directiva 2009/35/CE.
4. Pentru a se preciza compoziția cantitativă a substanțelor active ale unui produs medicinal veterinar imunologic, este necesar să se specifice, ori de câte ori este posibil, numărul de organisme, conținutul specific de proteine, masa, numărul de unități internaționale (UI) sau de unități de activitate biologică, fie per unitate de doză, fie per volum, și, în privința adjuvantului și a constituenților excipienților, masa sau volumul fiecăruia dintre aceștia, avându-se în vedere detaliile prevăzute în partea IIb.2B.
5. Dacă a fost definită o unitate internațională de activitate biologică, se utilizează aceasta.
6. Unitățile de activitate biologică pentru care nu există date publicate se exprimă astfel încât să se ofere informații neechivoce cu privire la activitatea ingredientelor, precizându-se, de exemplu, cantitatea determinată prin titrare sau prin testarea potenței produsului finit.
7. Compoziția se indică sub forma cantităților minime și, dacă este cazul, a cantităților maxime.

IIIb.2A2. Dezvoltarea produsului

1. Se oferă explicații cu privire la următoarele, dar nu neapărat numai la acestea:
 - (a) alegerea compoziției și a constituenților, în special cu privire la funcțiile avute în vedere ale acestora și la concentrațiile lor respective;
 - (b) includerea unui conservant în compoziție, cu justificarea aferentă;

▼ **M1**

- (c) ambalajul direct și conformitatea recipientului și a sistemului său de închidere utilizate pentru depozitarea și utilizarea produsului finit. Se prezintă un studiu cu privire la interacțiunea dintre produsul finit și ambalajul primar, ori de câte ori se consideră că există riscul unei astfel de interacțiuni, în special dacă sunt în cauză preparate injectabile;
 - (d) eventualul ambalaj suplimentar, ambalaj exterior, dacă este cazul;
 - (e) dimensiunea propusă a ambalajelor în relație cu calea de administrare, posologia și specia sau speciile-țintă;
 - (f) excesul sau excesele eventuale din formulare pentru garantarea unei potențe minime/conținut minim de antigen la finalul termenului de valabilitate, cu justificarea aferentă;
 - (g) selectarea procesului de fabricație a substanței active și a produsului finit;
 - (h) se analizează diferențele dintre procesul sau procesele de fabricație utilizate pentru producerea loturilor folosite în trialurile clinice și procesul descris în cererea de acordare a autorizației de comercializare;
 - (i) atunci când se recomandă utilizarea unui test auxiliar împreună cu produsul finit (de exemplu, un test de diagnostic), se furnizează informații relevante despre test.
2. Explicația respectivă trebuie să fie confirmată de date științifice referitoare la dezvoltarea produsului.

IIIb.2B. Descrierea metodei de fabricație

1. Descrierea metodei de fabricație care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare în temeiul articolului 8 se redactează astfel încât să reprezinte o descriere corespunzătoare a naturii operațiilor utilizate, inclusiv identificarea etapelor esențiale ale procesului de producție.
2. Descrierea procesului de fabricație include cel puțin:
 - (a) diferitele etape de fabricație (inclusiv procedurile de producere a antigenului și de purificare) însoțite de o diagramă a procesului, astfel încât să se poată aprecia reproductibilitatea procedurii de fabricație și riscurile de efecte adverse ale produsului finit, cum ar fi contaminarea microbiologică;
 - (b) în cazul fabricației continue, toate detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității și a uniformității fiecărui lot de produs finit. Se furnizează informații despre modul în care se definește un lot și despre dimensiunea sau dimensiunile lotului comercial propus;
 - (c) o listă a substanțelor și a etapelor corespunzătoare în care acestea sunt utilizate, inclusiv pentru substanțele care nu se pot recupera în cursul fabricației;
 - (d) detalii privind amestecul, cu date cantitative referitoare la toate substanțele utilizate, inclusiv un exemplu de lot de producție reprezentativ;

▼ **M1**

- (e) o listă a controalelor de producție, cu precizarea etapei de fabricație în care se efectuează;
 - (f) pentru produsele sterile, în cazul în care sunt utilizate condiții de sterilizare care nu corespund farmacopeii, detalii privind procesele de sterilizare și/sau procedurile aseptice utilizate.
3. Se descrie și se documentează validarea tuturor metodelor de control utilizate în procesul de fabricație și se pun la dispoziție rezultatele, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare. Se demonstrează validarea etapelor esențiale ale procesului de fabricație și validarea procesului de fabricație în ansamblu, furnizându-se rezultatele obținute pentru trei loturi succesive prin utilizarea metodei descrise.

IIIb.2C. Producția și controlul materialelor de start

1. În sensul prezentei părți, „materiale de start” înseamnă toate componentele utilizate la fabricarea produsului medicinal veterinar imunologic.
2. Sistemele de adjuvanți gata de utilizare disponibile comercial desemnate printr-o marcă, precum și mediile de cultură utilizate pentru producerea substanței active compuse din mai multe componente sunt considerate ca fiind un singur material de start. Cu toate acestea, compoziția calitativă și cantitativă se prezintă în măsura în care autoritățile consideră că aceste informații sunt relevante pentru calitatea produsului finit și eventualele riscuri asociate.
3. Dacă la prepararea respectivelor medii de cultură sau sisteme de adjuvanți sunt utilizate materii de origine animală, se menționează și specia de animale și țesutul utilizate și se demonstrează conformitatea cu monografiile relevante, inclusiv cu monografiile generale și cu capitolele generale din Farmacopeea Europeană.
4. Solicitantul furnizează documentația necesară pentru a demonstra că materialele de start, inclusiv materialele de însămânțare, culturile de celule, loturile de ser și alte materiale provenite de la speciile de animale relevante pentru transmiterea encefalopatiei spongiforme transmisibile (EST), și fabricarea produsului medicinal veterinar, îndeplinesc cerințele prevăzute în Nota pentru îndrumarul privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților encefalopatiilor spongiforme animale prin medicamentele de uz uman și veterinar, precum și cerințele prevăzute în monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană. Pentru demonstrarea respectării acestor cerințe se pot utiliza certificatele de conformitate emise de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale, împreună cu trimerile la monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană.
5. Dosarul include specificațiile, informațiile privind testele care trebuie efectuate pentru controlul calității tuturor loturilor de materiale de start și rezultatele pentru un lot în ceea ce privește toate componentele utilizate și se transmite în conformitate cu cerințele din prezenta parte.
6. Pentru materialele de start se prezintă certificate de analiză, pentru a se demonstra conformitatea cu specificația definită.
7. Materiile colorante trebuie, în toate cazurile, să îndeplinească cerințele prevăzute în Directiva 2009/35/CE.

▼ M1

8. Utilizarea antibioticelor în timpul producției și includerea conservanților în compoziția produsului finit trebuie să fie justificate și trebuie să fie în conformitate cu Farmacopeea europeană.
9. Pentru excipienții noi, adică excipientul sau excipienții utilizați pentru prima dată în Uniune într-un produs medicinal veterinar sau pe o cale de administrare nouă, se transmit detalii cu privire la fabricație, caracterizare și controale, cu trimiteri la datele de siguranță justificative, atât clinice, cât și neclinice. Pentru materiile colorante se consideră suficiente declarațiile de conformitate menționate în partea II.2C2, punctele 3 și 4.

IIIb.2C1. Materialele de start prezentate în farmacopei

1. Monografiile Farmacopeii Europene se aplică tuturor materialelor de start care sunt prezentate în aceasta, cu excepția cazului în care se furnizează o justificare potrivită.
2. În privința altor substanțe, fiecare stat membru poate să prevadă respectarea propriei farmacopei naționale pentru produsele medicinale fabricate pe teritoriul său.
3. Descrierea metodelor de analiză se poate înlocui cu o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.
4. Controalele de rutină efectuate pentru fiecare lot de materiale de start trebuie să fie conforme cu declarațiile din cererea de acordare a autorizației de comercializare. În cazul în care se utilizează alte controale decât cele menționate în farmacopee, se furnizează dovezi ale îndeplinirii de către materialele de start respective a cerințelor de calitate prevăzute în farmacopee.
5. 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 comercializare specificații mai adecvate. Presupusa insuficiență se raportează autorităților responsabile de farmacopeea în cauză.

IIIb.2C2. Materialele de start care nu sunt prezentate într-o farmacopee**IIIb.2C2.1. Materialele de start de origine biologică**

1. Descrierea se furnizează sub forma unei monografii.
2. Ori de câte ori este posibil, producția vaccinului trebuie să se bazeze pe un sistem de lot seminal și pe culturi de celule consacrate. Pentru producția produselor medicinale veterinare imunologice care constau în ser, se indică originea, starea generală a sănătății și starea imunologică a animalelor de la care se obțin produsele și se utilizează amestecuri clar definite de materiale-sursă.
3. Se descriu și se documentează originea, inclusiv regiunea geografică, și istoricul materialelor de start.
4. Pentru materialele de start obținute prin inginerie genetică, aceste informații includ detalii precum descrierea celulelor sau tulpinilor-sursă, crearea vectorului de expresie (denumirea, originea, funcția repliconului, promotorul, amplificatorul și alți regulatori), 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.

▼ M1

5. În cazul produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic (OMG) sau care constau în astfel de organisme, partea privind calitatea din cerere este însoțită și de documentele prevăzute în Directiva 2001/18/CE.
6. Materialele de însămânțare, inclusiv culturile de celule și serul brut pentru producția de antiser, se supun testelor de identificare, iar absența agenților externi se demonstrează conform Farmacopeii Europene.
7. Se furnizează informații cu privire la toate substanțele de origine biologică întrebuințate în oricare dintre etapele procedurii de fabricație. Aceste informații includ următoarele:
 - (a) detalii cu privire la sursa materialelor;
 - (b) detalii cu privire la toate procesele de prelucrare, purificare și inactivare aplicate, cu informații privind validarea respectivelor procese și controale de pe parcursul producției;
 - (c) detalii privind toate testele de contaminare efectuate pe fiecare lot de substanță.
8. Dacă se constată sau se presupune prezența unor agenți externi, materialul corespunzător este îndepărtat sau prelucrat astfel încât să se reducă riscul prezenței într-un tratament validat. Dacă se constată sau se presupune prezența după tratament, materialul corespunzător se utilizează numai dacă prelucrarea ulterioară a produsului asigură eliminarea și/sau inactivarea respectivilor agenți externi; eliminarea și/sau inactivarea unor astfel de agenți externi trebuie demonstrată.
9. Când se utilizează culturi de celule, se demonstrează că celulele și-au păstrat neschimbate caracteristicile până la cel mai mare număr de pasaje utilizat pentru producție.
10. Pentru vaccinurile cu microorganism viu atenuat se descrie confirmarea stabilității caracteristicilor de atenuare ale microorganismului. Cu excepția cazului în care atenuarea este asociată cu o caracteristică specifică (de exemplu, un marker genetic, stabilitatea termică), ea se obține, de regulă, prin absența revenirii la virulență la speciile de animale-țintă.
11. Dacă este necesar, se prezintă eșantioane ale materialelor de start de origine biologică sau ale reactivilor utilizați în procedurile de testare, pentru a i se permite autorității competente să ia măsurile necesare pentru efectuarea unor teste de control.

IIIb.2C2.2. Materialele de start de origine nebiologică

Descrierea se furnizează sub forma unei monografii cu următoarele rubrici:

- (a) denumirea materialului de start, care îndeplinește cerințele prevăzute în partea IIIb.2A1 punctul 3, la care se adaugă eventualele sinonime comerciale sau științifice;
- (b) descrierea materialului de start, într-o formă similară celei utilizate în articolele descriptive din Farmacopeea Europeană;

▼ M1

- (c) funcția materialului de start;
- (d) metodele de identificare;
- (e) toate precauțiile speciale care ar putea să fie necesare în timpul depozitării materialului de start, cu indicarea eventuală a termenului de valabilitate al acestuia.

IIIb.2D. Testele de control efectuate în cursul procesului de fabricație

1. În dosar se includ detalii privind testele de control care sunt efectuate asupra etapelor de fabricație intermediare în vederea verificării uniformității procesului de fabricație și a produsului finit. Se stabilesc specificații pentru fiecare test de control și se descriu metodele analitice. Se furnizează validarea testelor de control pentru parametrii considerați esențiali în procesul de fabricație, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.
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.
3. În conformitate cu dispozițiile Directivei 2010/63/UE și Convenția europeană pentru protecția animalelor vertebrate utilizate în experimente și alte scopuri științifice, testele se efectuează astfel încât să se utilizeze un număr minim de animale și să se reducă la minimum durerea, suferința, stresul sau vătămările de durată. Dacă este posibil, se utilizează ca alternativă un test *in vitro* atunci când acesta determină înlocuirea sau reducerea utilizării animalelor sau reducerea suferinței.

IIIb.2E. Testele de control efectuate pe produsul finit

1. Pentru toate testele, descrierea tehnicilor de analiză a produsului finit trebuie să cuprindă detalii suficiente pentru evaluarea calității.
2. 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, se prezintă dovezi din care să reiasă că produsul finit ar putea, dacă ar fi testat conform respectivelor monografii, să îndeplinească condițiile de calitate din respectiva farmacopee, pentru forma farmaceutică în cauză. În cererea de acordare a autorizației de comercializare se prezintă testele respective, care se realizează pe eșantioane reprezentative din fiecare lot de produse finite. Se precizează frecvența testelor efectuate pe volumul total final de vaccin și nu pe lotul sau loturile realizate din acesta. Se indică și se justifică valorile-limită pentru eliberare. Se precizează validarea testelor de control care se realizează pe produsul finit.
3. Se furnizează informații referitoare la stabilirea și înlocuirea materialului de referință. Dacă s-au utilizat mai multe standarde de referință, se furnizează un istoric de calificare în care se descrie în ce mod a fost menținută relația dintre diferitele standarde.
4. 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.

▼ M1

5. În conformitate cu dispozițiile Directivei 2010/63/UE și Convenția europeană pentru protecția animalelor vertebrate utilizate în experimente și alte scopuri științifice, testele se efectuează astfel încât să se utilizeze un număr minim de animale și să se reducă la minimum durerea, suferința, stresul sau vătămările de durată. Dacă este posibil, se utilizează ca alternativă un test *in vitro* atunci când acesta determină înlocuirea sau reducerea utilizării animalelor sau reducerea suferinței.
6. Caracteristicile generale ale produsului finit
- Testele privind caracteristicile generale constau, ori de câte ori este necesar, în testarea aspectului și în teste fizice sau chimice, cum ar fi conductivitatea, pH-ul, viscozitatea etc. Pentru fiecare dintre respectivele caracteristici, solicitantul stabilește specificații cu limite de acceptare adecvate.
7. Identificarea substanței sau substanțelor active
- Dacă este necesar, se realizează un test specific de identificare. Dacă este cazul, testul de identificare poate fi combinat cu testul vizând titrul sau potența lotului.
8. Titrul sau potența lotului
- Se efectuează o cuantificare a substanței active pe fiecare lot pentru a se demonstra că fiecare lot prezintă titrul sau potența adecvată pentru asigurarea eficacității și a siguranței ei.
9. Identificarea și analiza adjuvanților
- Cantitatea și natura adjuvantului și a componentelor acestuia se verifică pe produsul finit, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.
10. Identificarea și analiza componentelor excipienților
- În măsura în care este necesar, excipientul sau excipienții 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 altă componentă a excipienților susceptibilă de a cauza o reacție adversă.
11. Testul de sterilitate și puritate
- În cazul produselor administrate parenteral, se demonstrează absența contaminării cu agenți externi (bacterii, micoplasme, ciuperci și endotoxine bacteriene, dacă este relevant), în conformitate cu Farmacopeea Europeană. În privința produselor nelichide, neadministrare parenteral, se poate accepta, în cazurile justificate în mod adecvat, conformitatea cu o limită maximă de biosarcină în locul testului de sterilitate.
- Se realizează teste adecvate pentru a se demonstra absența contaminării cu agenți externi sau cu alte substanțe, în funcție de natura produsului medicinal veterinar imunologic, de metoda aplicată și de condițiile de fabricație. Se utilizează o abordare bazată pe riscuri pentru a se demonstra absența agenților externi, conform descrierii din Farmacopeea Europeană.

▼ M1

12. Umiditatea reziduală

Pentru fiecare lot de produs liofilizat se testează umiditatea reziduală.

13. Volumul de umplere

Se efectuează teste corespunzătoare pentru a se demonstra volumul de umplere corect.

IIIb.2F. **Uniformitatea loturilor**

Pentru a se asigura o calitate uniformă a produsului medicinal de la un lot la altul și pentru a se demonstra conformitatea cu specificațiile, se furnizează un protocol complet pentru trei loturi consecutive reprezentative din producția de rutină, prezentându-se rezultatele tuturor testelor efectuate în cursul producției și asupra produsului finit. În cazul produselor derivate care conțin unul sau mai multe componente identice se pot utiliza date referitoare la uniformitate obținute din produse combinate.

IIIb.2G. **Testele de stabilitate**

1. Testele de stabilitate cuprind stabilitatea substanței active și a produsului finit, inclusiv a solventului sau a solvenților, dacă este relevant.

2. Se furnizează o descriere a testelor efectuate pentru demonstrarea termenului de valabilitate, a condițiilor de depozitare recomandate și a specificațiilor la expirarea termenului de valabilitate propus pentru substanța activă și pentru produsul finit. Respectivetele teste trebuie să fie întotdeauna studii în timp real.

Dacă produsele intermediare obținute în diferite etape ale procesului de fabricație se depozitează, condițiile și durata de depozitare avute în vedere se justifică în mod adecvat pe baza datelor disponibile privind stabilitatea.

3. Testele de stabilitate pe produsul finit se realizează pe cel puțin trei loturi reprezentative obținute în conformitate cu procesul de producție descris și pe produsele păstrate în recipientul sau recipientele finale; respectivetele teste includ teste de stabilitate biologică și fizico-chimică efectuate la intervale regulate, pentru produsul finit, până la trei luni după expirarea termenului de valabilitate susținut.

4. Concluziile trebuie să conțină rezultatele analizelor, care justifică termenul de valabilitate propus în toate condițiile de depozitare propuse. Rezultatele obținute în timpul studiului de stabilitate se iau în considerare la definirea specificațiilor corespunzătoare pentru formulare și eliberare, pentru a se asigura conformitatea produsului cu termenul de valabilitate susținut.

5. În cazul produselor administrate în hrana animalelor, se furnizează și informațiile necesare cu privire la termenul de valabilitate al produsului medicinal, în diferite etape ale amestecului, când el este amestecat în conformitate cu instrucțiunile recomandate.

6. Dacă un produs finit trebuie reconstituit înaintea administrării sau dacă este administrat în apa de băut, sunt necesare detalii cu privire la termenul de valabilitate propus al produsului medicinal reconstituit. Se furnizează date în sprijinul termenului de valabilitate propus al produsului medicinal reconstituit.

▼ M1

7. Datele privind stabilitatea obținute în cazul produselor combinate se pot utiliza atunci când sunt justificate în mod adecvat pentru produsele derivate care conțin una sau mai multe componente identice.
8. În cazul recipientelor cu doze multiple, se prezintă date privind stabilitatea, dacă acestea sunt relevante, pentru a se justifica termenul de valabilitate al medicamentului după prima străpungere sau deschidere, și se definește o specificație pentru termenul de valabilitate al recipientelor aflate în uz.
9. Se demonstrează eficacitatea oricărui sistem de conservare.
10. Pot să fie suficiente informațiile privind eficacitatea conservanților în alte produse medicinale veterinare imunologice similare care provin de la același producător.
11. Dacă substanțele active sunt depozitate, condițiile și durata de depozitare se definesc pe baza datelor privind stabilitatea. Respectiv date pot fi obținute fie prin testarea substanțelor active înseși, fie prin testarea adecvată a produsului finit.

IIIb.2H. Alte informații

Pot fi incluse în dosar informații privind calitatea produsului medicinal veterinar imunologic care nu fac obiectul prezentei secțiunii.

IIIb.3. *Partea 3: Documentația privind siguranța (teste vizând siguranța și reziduurile)***IIIb.3A. Cerințe generale**

1. Se transmite o documentație adecvată privind siguranța, pe baza căreia să se poată evalua:
 - (a) siguranța produsului medicinal veterinar imunologic când este administrat speciilor-țintă și eventualele efecte nedorite care pot apărea în condițiile de utilizare propuse; respectivele efecte nedorite se evaluează în raport cu beneficiile potențiale ale produsului;
 - (b) posibilele efecte nocive pentru om determinate de reziduurile produselor medicinale veterinare sau ale substanțelor din compoziția produsului medicinal veterinar care sunt prezente în produsele alimentare obținute de la animalele tratate;
 - (c) posibilele riscuri care ar putea rezulta în urma expunerii oamenilor la produsul medicinal veterinar, de exemplu în timpul administrării acestuia la animal;
 - (d) posibilele riscuri pentru mediu rezultate din utilizarea produsului medicinal veterinar.

▼ M2

2. Studiile preclinice de siguranță se efectuează în conformitate cu cerințele în materie de BPL.

Se pot accepta studii care nu au fost realizate în conformitate cu BPL, în cazul studiilor efectuate pe specii diferite de speciile-țintă, precum și studii care evaluează proprietățile imunologice, biologice sau genetice ale tulpinilor de vaccin, în condiții controlate în mod adecvat. Alte abateri trebuie justificate.

▼ M1

3. Toate trialurile vizând siguranța se realizează în conformitate cu un protocol detaliat care a fost verificat integral și care se înregistrează în scris înaintea începerii trialului. Bunăstarea animalelor implicate în trialuri face obiectul supravegherii veterinare și este luată pe deplin în considerare la elaborarea tuturor protocoalelor trialurilor, pe tot parcursul unui trial.

▼ **M1**

4. Sunt necesare proceduri scrise sistematice prestabilite pentru organizarea, efectuarea, colectarea datelor, documentarea și verificarea trialurilor vizând siguranța.
5. Trialurile clinice (trialurile efectuate în teren) se desfășoară în conformitate cu principiile consacrate ale bunelor practici clinice (BPC). Abaterile trebuie justificate.
6. Studiile vizând siguranța trebuie să îndeplinească cerințele relevante din Farmacopeea Europeană. Abaterile trebuie justificate.
7. Studiile vizând siguranța se realizează pe speciile-țintă. Doza de utilizat trebuie să corespundă cantității de produs recomandată pentru utilizare, iar lotul utilizat pentru testul de siguranță se alege dintre loturile produse în conformitate cu procesul de fabricație descris în partea 2 a cererii.
8. Pentru testele de laborator descrise în secțiunile B.1, B.2 și B.3, doza de produs medicinal veterinar trebuie să prezinte titrul maxim, conținutul maxim de antigen sau potența maximă. În cazul în care este necesar, concentrația de antigen poate fi ajustată pentru a se obține doza necesară.
9. Siguranța unui produs medicinal veterinar imunologic se demonstrează pentru fiecare categorie din speciile-țintă de animale la care este recomandată utilizarea produsului, pentru fiecare dintre căile și metodele de administrare recomandate și utilizându-se schema de administrare propusă. Pentru calea și metoda de administrare se poate folosi scenariul cel mai pesimist, dacă acesta este justificat din punct de vedere științific.
10. În cazul produselor medicinale veterinare imunologice care constau în organisme vii, cerințele speciale sunt incluse în partea B.6.
11. Datele și documentele care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare se transmit în conformitate cu cerințele privind studiile preclinice și trialurile clinice descrise în partea IIIb.4B punctul 4 și în partea IIIb.4C punctul 3.

IIIb.3B. Studiile preclinice

1. Siguranța administrării unei doze unice

Produsul medicinal veterinar imunologic se administrează în doza recomandată, pe fiecare cale de administrare recomandată și prin fiecare metodă de administrare recomandată la animalele din fiecare specie și fiecare categorie recomandată (de exemplu, vârstă minimă, animale gestante, după caz) cărora le este destinat produsul.

Animalele sunt ținute sub observație și examinate zilnic în vederea depistării semnelor reacțiilor sistemice și locale, până în momentul în care nu se mai preconizează nicio reacție, însă, în orice caz, timp de cel puțin 14 zile după administrare. După caz, respectivele studii includ examinări detaliate macroscopice și microscopice *post mortem* ale zonei de injectare. Se înregistrează alte criterii obiective, cum ar fi temperatura rectală și măsurători ale performanței.

Acest studiu poate face parte din studiul privind dozele repetate prevăzut la punctul 3 sau poate fi omis în cazul în care pe parcursul studiului de supradozare prevăzut la punctul 2 nu s-au constatat semne majore ale unor reacții sistemice sau locale. Dacă sunt omise, baza pentru descrierea siguranței produsului din rezumatul caracteristicilor produsului o constituie reacțiile sistemice sau locale observate în studiul de supradozare.

▼ M1

2. Siguranța administrării unei supradoze unice

Numai produsele medicinale veterinare imunologice vii necesită efectuarea testului de supradozare.

Categoriilor celor mai sensibile de animale din speciile-țintă li se administrează, pe fiecare dintre căile de administrare recomandate și prin fiecare dintre metodele de administrare recomandate, o supradoză din produsul medicinal veterinar imunologic, constând în mod normal în 10 doze, cu excepția cazului în care se justifică selectarea celei mai sensibile dintre mai multe căi de administrare similare. În cazul produselor medicinale veterinare imunologice administrate prin injecție, dozele, calea sau căile și metoda sau metodele 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 zilnic timp de cel puțin 14 zile după administrare, în vederea depistării semnelor unor reacții sistemice și locale. Se înregistrează alte criterii, cum ar fi temperatura rectală și măsurători ale performanței.

După caz, respectivele studii includ examinări detaliate macroscopice și microscopice *post mortem* ale zonei de injecție, în cazul în care aceste examinări nu au fost efectuate în temeiul punctului 1.

3. Siguranța administrării repetate a unei doze unice

În cazul produselor medicinale veterinare imunologice care trebuie administrate de mai multe ori în cadrul unei scheme de administrare primare, este necesară efectuarea unui studiu privind administrarea repetată a unei doze unice, în vederea detectării unor eventualele efecte nocive determinate de o astfel de administrare.

Testul se efectuează pe cele mai sensibile categorii ale speciilor-țintă (cum ar fi anumite rase sau grupe de vârstă), pe fiecare cale de administrare recomandată și prin fiecare metodă de administrare recomandată.

Numărul de administrări nu trebuie să fie mai mic decât numărul maxim recomandat; în cazul vaccinurilor, se ține cont de numărul de administrări pentru vaccinarea primară și prima revaccinare.

Intervalul dintre administrări poate fi mai scurt decât cel precizat în rezumatul caracteristicilor produsului. Intervalul ales trebuie justificat în ceea ce privește condițiile de utilizare propuse.

Animalele sunt ținute sub observație și examinate zilnic timp de cel puțin 14 zile după ultima administrare, în vederea depistării semnelor unor reacții sistemice și locale. Se înregistrează alte criterii obiective, cum ar fi temperatura rectală și măsurători ale performanței.

4. Examinarea performanței reproductive

Se are în vedere examinarea performanței reproductive dacă produsul medicinal veterinar imunologic este destinat utilizării sau poate fi utilizat la animale gestante sau păsări ouătoare și dacă datele sugerează că materialul de start din care este derivat produsul ar putea constitui un posibil factor de risc.

Performanța reproductivă a masculilor și a femelelor negestante și gestante se studiază pentru doza recomandată și utilizându-se calea și metoda cea mai sensibilă de administrare.

▼ M1

Pentru produsele medicinale veterinare imunologice care sunt recomandate pentru utilizarea la animalele gestante, examinarea performanței reproductive trebuie să abordeze siguranța administrării pe toată perioada de gestație sau în timpul perioadei specifice de gestație, ținând cont de utilizarea preconizată a produsului.

Perioada de observație se extinde la fătare pentru investigarea posibilelor efecte nocive asupra descendenților, inclusiv a efectelor teratogene și abortive.

Respectivele studii pot face parte din studiile vizând siguranța menționate la punctele 1, 2 și 3 sau din trialurile efectuate în teren menționate în secțiunea IIIb.3C.

5. Examinarea funcțiilor imunologice

Dacă produsul medicinal veterinar imunologic ar putea avea efecte nocive asupra răspunsului imun al animalului vaccinat sau al descendenților acestuia, se efectuează teste adecvate ale funcției imunologice.

6. Cerințe speciale pentru vaccinurile vii

1. Răspândirea tulpinii vaccinale

Se studiază răspândirea tulpinii vaccinale de la animalele-țintă vaccinate la animalele-țintă nevaccinate, utilizându-se calea de administrare recomandată cea mai susceptibilă să cauzeze răspândirea. În plus, ar putea fi necesară studierea răspândirii la alte specii de animale decât speciile-țintă, care ar putea fi extrem de sensibile la tulpina dintr-un vaccin cu microorganism viu. Se furnizează o evaluare a numărului de pasaje de la un animal la altul care ar putea avea loc în condiții de utilizare normale, precum și a consecințelor potențiale.

2. Diseminarea în animalul vaccinat

Pentru detectarea prezenței microorganismului, se testează, după caz, fecalele, urina, laptele, ouăle și secrețiile orale, nazale și de altă natură. În plus, ar putea fi necesare studii cu privire la diseminarea tulpinii vaccinale în corp, acordându-se o 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 care trebuie utilizate la animalele de la care se obțin produse alimentare, respectivele studii trebuie să țină cont îndeosebi de persistența microorganismului în zona de injectare.

3. Creșterea virulenței

Creșterea virulenței sau reversia la virulență se cercetează pe microorganismul matcă. În cazul în care microorganismul matcă nu este disponibil într-o cantitate suficientă, se examinează microorganismul cu cel mai mic număr de pasaje care este utilizat pentru producție. Utilizarea unei alte opțiuni în materie de pasaje trebuie justificată. Vaccinarea inițială se efectuează utilizându-se calea și metoda de administrare cele mai susceptibile de a produce creșterea virulenței care indică reversia la virulență. Pasajele repetate 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 microorganismul dispune mai devreme de la animalele testate. Dacă nu se constată o replicare adecvată a microorganismului, se efectuează cât mai multe pasaje posibil la specia sau la speciile-țintă.

▼ M1

4. **Proprietățile biologice ale tulpinii vaccinale**
- Ar putea fi necesare alte teste pentru a se determina cu cea mai mare precizie posibilă proprietățile biologice intrinseci ale tulpinii vaccinale (de exemplu, neurotropismul).
- Pentru vaccinurile care conțin unul sau mai multe organisme modificate genetic vii, în care produsul unei gene străine este încorporat în tulpină sub formă de proteină structurală, trebuie abordat riscul modificării tropismului sau a virulenței tulpinii și, dacă este necesar, se efectuează teste specifice.
5. **Recombinarea sau rearanjarea genomică a tulpinilor**
- Se evaluează probabilitatea recombinării sau a rearanjării genomice cu tulpina din teren sau cu alte tulpini și se analizează consecințele unor astfel de evenimente.
7. **Siguranța utilizatorului**
- În această secțiune se includ o analiză a efectelor constatate în părțile IIIb.3A-IIIb.3B și o corelare a efectelor respective cu tipul și gradul de expunere a omului la produs, în vederea formulării unor avertismente adecvate adresate utilizatorilor și a altor măsuri de gestionare a riscurilor.
- Siguranța utilizatorului se abordează în conformitate cu ghidurile relevante publicate de agenție.
8. **Interacțiuni**
- În cazul în care în rezumatul caracteristicilor produsului figurează o declarație de compatibilitate cu alte produse medicinale veterinare, se examinează siguranța asocierii cu acestea. Se descriu toate interacțiunile cunoscute cu alte produse medicinale veterinare.
- IIIb.3C. Trialuri clinice**
- Exceptând situațiile deosebite care necesită justificare, rezultatele studiilor preclinice se completează cu date obținute în urma trialurilor clinice, fiind utilizate loturi reprezentative pentru procesul de fabricație descris în cererea de acordare a autorizației de comercializare. Atât siguranța, cât și eficacitatea se pot investiga în cadrul acelorași trialuri clinice.
- IIIb.3D. Evaluarea riscurilor pentru mediu**
1. Se efectuează o evaluare a riscurilor pentru mediu pentru a se estima potențialele efecte nocive pe care utilizarea produsului medicinal veterinar le-ar putea avea asupra mediului și pentru a se identifica riscurile unor astfel de efecte. De asemenea, în evaluare se identifică orice măsură de precauție care poate fi necesară în vederea reducerii riscurilor.
2. Evaluarea se desfășoară în două etape. Prima etapă a evaluării se efectuează întotdeauna. Detaliile evaluării se furnizează în conformitate cu ghidurile publicate de agenție. Se indică expunerea potențială a mediului la produs și nivelul de risc asociat unei asemenea expuneri, luându-se în considerare, în special, următoarele elemente:
- (a) specia sau speciile-țintă de animale și utilizările propuse;
- (b) calea și metoda de administrare, în special măsura în care se preconizează că produsul va pătrunde direct în sistemul de mediu;

▼ **M1**

- (c) posibila excreție sau secreție de către animalele tratate a produsului și a substanțelor sale active în mediu și persistența în aceste excremente sau secreții;
- (d) eliminarea produsului medicinal neutilizat sau a deșeurilor acestuia.
3. În cazul tulpinilor vii din vaccin care pot fi zoonotice, se evaluează riscul pentru oameni.
4. În cazul în care concluziile primei etape indică un risc potențial relevant pentru mediu din partea produsului, solicitantul trece la a doua etapă și evaluează riscul sau riscurile potențiale pe care produsul medicinal veterinar le poate avea pentru mediu. Dacă este necesar, se realizează studii suplimentare privind impactul produsului (pentru sol, apă, aer, sisteme acvatiche, organisme nevizate).
5. Pentru vaccinurile pe bază de ADN, preocupări specifice în materie de siguranță sunt riscul potențial de migrare a ADN-ului în țesuturile gonadale și potențialul transfer de ADN în celulele germinale ale masculilor și femelelor vaccinate și, prin urmare, transmiterea potențială la descendenți. Solicitantul trebuie să evalueze și să analizeze riscurile potențiale pe care astfel de produse medicinale veterinare imunologice le-ar putea avea asupra sănătății umane și asupra mediului (inclusiv asupra plantelor și animalelor). Dacă sunt identificate unul sau mai multe riscuri potențiale, se efectuează investigații privind impactul vaccinului, în funcție de utilizarea acestuia la animalele de companie sau la animalele de la care se obțin produse alimentare, pentru a se furniza informații despre acest aspect.
- IIIb.3E. Evaluarea necesară în cazul produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic sau care constau în astfel de organisme**
1. În cazul produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic (OMG) sau care constau în astfel de organisme, la cerere se anexează și documentele prevăzute la articolul 2 și în partea C din Directiva 2001/18/CE și în ghidurile specifice care abordează OMG-urile.
2. Efectele adverse potențiale asupra sănătății umane și asupra mediului, care se pot produce prin transferul de gene de la OMG-uri la alte organisme sau care pot rezulta din modificări genetice, se evaluează cu precizie pentru fiecare caz în parte. O astfel de evaluare a riscurilor pentru mediu are ca obiectiv identificarea și evaluarea efectelor adverse potențiale directe și indirecte, imediate sau târzii ale OMG-urilor asupra sănătății umane și asupra mediului (inclusiv asupra plantelor și animalelor) și se efectuează în conformitate cu principiile din anexa II la Directiva 2001/18/CE.
- IIIb.3F. Testele vizând reziduurile care trebuie incluse în studiile preclinice**
1. Pentru produsele medicinale veterinare imunologice, în mod normal nu este necesar să se realizeze studii vizând reziduurile.
2. Dacă la fabricarea produselor medicinale veterinare imunologice destinate animalelor de la care se obțin produse alimentare se utilizează antibiotice, adjuvanți, conservanți sau orice alt excipient și/sau dacă acestea se includ în formularea finală, se iau în considerare posibilitatea expunerii consumatorilor la reziduuri în produsele alimentare derivate din animale tratate și respectarea legislației privind LMR. Se abordează implicațiile pe care le are prezența potențială a acestor substanțe în produsul finit asupra siguranței consumatorului.

▼ **M1**

3. În cazul vaccinurilor vii pentru boli zoonotice, pe lângă studiile de diseminare, poate fi necesară determinarea organismelor reziduale vaccinale în zona de injectare. Dacă este necesar, se investighează efectele unor astfel de reziduuri.
 4. Se face o propunere pentru o perioadă de așteptare, iar caracterul adecvat al acesteia se analizează în relație cu eventualele studii referitoare la reziduuri care au fost efectuate.
- IIIb.4. ***Partea 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice)***
- IIIb.4A. **Cerințe generale**
1. Trebuie respectate următoarele cerințe generale:
 - (a) studiile de eficacitate trebuie să respecte cerințele generale din Farmacopeea Europeană. Abaterile trebuie justificate.
 - (b) parametrul principal pe care se bazează determinarea eficacității trebuie definit de către investigator la momentul conceperii studiului și nu trebuie modificat după finalizarea studiului;
 - (c) analiza statistică planificată se descrie în detaliu în protocoalele de studiu;
 - (d) alegerea antigenelor sau a tulpinilor vaccinale trebuie justificată pe baza datelor epizootice;
 - (e) trialurile vizând eficacitatea efectuate în laborator trebuie să fie trialuri controlate, incluzând-se animale de control netratate, cu excepția cazului în care acest lucru nu se justifică din motive de bunăstare a animalelor și în care eficacitatea se poate demonstra prin alte metode.
 2. În general, studiile preclinice trebuie să fie confirmate prin trialuri clinice efectuate în teren.

Când studiile preclinice confirmă pe deplin afirmațiile făcute în rezumatul caracteristicilor produsului, nu sunt necesare trialuri efectuate în teren.

Exceptând situațiile deosebite care necesită justificare, rezultatele studiilor preclinice se completează cu date obținute în urma trialurilor clinice, fiind utilizate loturi reprezentative pentru procesul de fabricație descris în cererea de acordare a autorizației de comercializare. Atât siguranța, cât și eficacitatea se pot investiga în cadrul acelorași trialuri clinice.
 3. Toate trialurile se descriu suficient de detaliat, astfel încât să poată fi evaluate corespunzător de către autoritățile competente. Se demonstrează validitatea tuturor tehnicilor utilizate în trial.
 4. Se raportează toate rezultatele obținute, indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nefavorabile:
 - (a) Eficacitatea unui produs medicinal veterinar imunologic se demonstrează pentru fiecare categorie din speciile-țintă de animale la care este recomandată utilizarea produsului, pentru fiecare dintre căile și metodele de administrare recomandate și utilizându-se schema de administrare propusă. Exceptând situațiile deosebite care necesită justificare, începutul și durata imunității se stabilesc și se susțin cu datele obținute în cadrul trialurilor clinice.

▼ **M1**

- (b) Se evaluează în mod adecvat, dacă este necesar, influența anticorpilor maternali dobândiți pasiv asupra eficacității vaccinurilor atunci când acestea sunt administrate animalelor la o vârstă când este încă prezentă imunitatea dobândită de la mamă.
- (c) Se demonstrează eficacitatea fiecăreia dintre componentele produselor medicinale veterinare imunologice multivalente și combinate. În cazul în care se recomandă ca produsul să fie administrat în combinație cu un alt produs medicinal veterinar sau simultan cu acesta, eficacitatea asocierii se demonstrează prin intermediul unor studii adecvate. Se descriu toate interacțiunile cunoscute cu orice alt produs medicinal veterinar.
- (d) Ori de câte ori un produs face parte dintr-un regim de vaccinare recomandat de solicitant, se demonstrează efectul inițiator sau amplificator al produsului medicinal veterinar imunologic sau contribuția acestuia la eficacitatea regimului în ansamblu.
- (e) Doza care trebuie utilizată reprezintă cantitatea de produs recomandată pentru utilizare, iar lotul utilizat pentru testul de eficacitate este selectat dintr-un lot sau din loturi produse în conformitate cu procesul de fabricație descris în partea 2 a cererii.
- (f) În cazul produselor medicinale veterinare imunologice pentru diagnostic administrate animalelor, solicitantul indică modul în care trebuie interpretate reacțiile la produsul medicinal.
- (g) Pentru vaccinurile destinate diferențierii între animalele vaccinate și cele infectate (vaccinuri marker), în cazul în care declarație referitoare la eficacitate se bazează pe teste de diagnostic *in vitro*, se furnizează suficiente date privind testele de diagnostic pentru a se permite evaluarea adecvată a afirmațiilor privind proprietățile markerului.

IIIb.4B. **Studiile preclinice**

1. În principiu, eficacitatea se demonstrează în condiții de laborator bine controlate, printr-un test de provocare după administrarea produsului medicinal veterinar imunologic la animalul-țintă, în condițiile recomandate de utilizare. În măsura posibilităților, condițiile în care este efectuat testul de provocare trebuie să reflecte condițiile naturale ale infectării. Se furnizează detalii privind tulpina utilizată pentru testul de provocare, precum și privind relevanța acesteia.
2. În cazul vaccinurilor vii, produsul utilizat pentru testarea eficacității este preluat dintr-un lot sau din loturi cu titru sau potență minime. În cazul altor produse, se utilizează un produs din loturile care au conținutul activ minim sau potența minimă preconizate la finalul termenului de valabilitate, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.
3. Dacă este posibil, se specifică și se documentează mecanismul imunitar (mediat celular/umoral, clase particulare/generale de imunoglobulină) declanșat după administrarea produsului medicinal veterinar imunologic la animalele-țintă, pe calea recomandată de administrare.
4. Pentru toate studiile preclinice se prezintă următoarele:
 - (a) un rezumat;

▼ **M2**

▼ M1

- (c) numele organismului care a efectuat studiile;
- (d) 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 oricărui aditiv din hrana animalelor), doza, calea, programul și datele administrării, o descriere și o justificare a metodelor statistice utilizate;
- (e) în cazul animalelor de control, dacă acestora li s-a administrat un placebo sau nu li s-a administrat niciun tratament;
- (f) pentru animalele tratate și, în cazul în care este adecvat, dacă acestora li s-a administrat produsul testat sau un alt produs autorizat în Uniune;
- (g) 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 se permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor. Datele individuale se prezintă sub formă de tabel. Pentru explicații și ilustrare, rezultatele pot fi însoțite de reproduceri ale înregistrărilor, fotomicrografii etc.;
- (h) natura, frecvența și durata reacțiilor adverse observate;
- (i) numărul de animale retrase prematur din studii și motivele acestei retrageri;
- (j) o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare, precum și a variabilității datelor;
- (k) apariția și evoluția eventualelor boli intercurrente;
- (l) toate detaliile privind produsele medicinale veterinare (altele decât cele care fac obiectul studiului) a căror administrare a fost necesară pe parcursul studiului;
- (m) alte eventuale observații și abateri de la protocol și impactul posibil asupra rezultatelor;
- (n) o analiză obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului medicinal.

IIIb.4C. Trialuri clinice

1. Exceptând situațiile deosebite care necesită justificare, rezultatele studiilor preclinice se completează cu date obținute în urma trialurilor în teren, fiind utilizate loturi reprezentative pentru procesul de fabricație descris în cererea de acordare a autorizației de comercializare. Atât siguranța, cât și eficacitatea se pot investiga în cadrul aceluiași trial efectuat în teren.
2. Dacă studiile preclinice nu pot demonstra eficacitatea, poate fi acceptată realizarea exclusiv a trialurilor efectuate în teren.

▼ M1

3. Informațiile privind trialurile efectuate în teren trebuie să fie suficient de detaliate pentru a permite o apreciere obiectivă. Ele includ următoarele date:
- (a) un rezumat;
 - (b) o declarație de conformitate cu bunele practici clinice;
 - (c) numele, adresa, funcția și calificările expertului responsabil;
 - (d) locul și data administrării, codul de identificare care poate fi asociat numelui și adresei proprietarului animalului sau al animalelor;
 - (e) detalii privind protocolul trialului, care cuprinde o descriere a metodelor, a aparatului și a materialelor utilizate, detalii privind, de exemplu, calea și metoda de administrare, programul de administrare, doza, categoriile de animale, durata observării, răspunsul serologic și alte investigații efectuate pe animale după administrare;
 - (f) în cazul animalelor de control, dacă acestora li s-a administrat placebo, li s-a administrat un produs concurent sau nu li s-a administrat niciun tratament;
 - (g) identificarea animalelor tratate și de control (colectivă sau individuală, după caz), cum ar fi în funcție de specie, rasă, vârstă, greutate, sex, stare fiziologică;
 - (h) o scurtă descriere a metodei de creștere și hrănire, precizându-se natura și cantitatea tuturor aditivilor din hrana animalelor;
 - (i) 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;
 - (j) o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare, precum și a variabilității datelor;
 - (k) toate observațiile și rezultatele trialurilor, indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nefavorabile, indicându-se integral observațiile și rezultatele testelor obiective de activitate necesare pentru evaluarea produsului; se specifică tehnicile utilizate și se explică semnificația eventualelor discrepanțe dintre rezultate;
 - (l) efectele asupra performanței animalelor;
 - (m) numărul de animale retrase prematur din trialuri și motivele acestei retrageri;
 - (n) natura, frecvența și durata reacțiilor adverse observate;
 - (o) apariția și evoluția eventualelor boli intercurrente;

▼ **M1**

- (p) toate detaliile privind produsele medicinale veterinare (altele decât produsul care face obiectul studiului) care au fost administrate fie înainte de produsul testat sau odată cu acesta, fie pe parcursul perioadei de observare; detalii privind interacțiunile observate;
- (q) alte eventuale observații și abateri de la protocol și impactul posibil asupra rezultatelor;
- (r) o analiză obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului medicinal.

SECȚIUNEA IV

CERINȚE PRIVIND CERERI SPECIFICE DE ACORDARE A UNEI AUTORIZAȚII DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ**IV.1. Cererile vizând produse medicinale veterinare generice**

IV.1.1. Cererile transmise în temeiul articolului 18 (produse medicinale veterinare generice) conțin datele menționate în secțiunea II părțile 1 și 2 din prezenta anexă. Dacă este necesar, se include o evaluare a riscurilor de mediu, în temeiul articolului 18 alineatul (7). În plus, în dosar se includ date care să demonstreze că produsul are aceeași compoziție calitativă și cantitativă de substanțe active și aceeași formă farmaceutică ca produsul medicinal de referință; precum și date care să demonstreze bioechivalența cu produsul medicinal de referință sau o justificare a motivului pentru care nu au fost efectuate astfel de studii, împreună cu trimiteri la ghidurile consacrate. Toate formele farmaceutice orale cu eliberare imediată sunt considerate a fi aceeași formă farmaceutică.

Pentru produsele medicinale veterinare biologice (inclusiv imunologice), abordarea generică standard nu este, în principiu, considerată adecvată, fiind necesar să se urmeze o abordare hibridă (a se vedea partea IV.2.).

IV.1.2. Pentru produsele medicinale veterinare generice, rapoartele critice ale experților cu privire la siguranță și eficacitate se axează îndeosebi pe următoarele elemente:

- (a) motivele pentru care se declară bioechivalența;
- (b) un sumar al impurităților prezente în loturile de substanță sau de substanțe active, precum și al impurităților din produsul medicinal finit (și, după caz, al produselor de degradare rezultate în timpul depozitării) alături de o evaluare a respectivelor impurități;
- (c) o evaluare a studiilor de bioechivalență sau alte informații care pot confirma bioechivalența declarată, în conformitate cu ghidul relevant publicat de agenție;
- (d) eventuale date suplimentare care demonstrează echivalența proprietăților de siguranță și eficacitate ale diferitelor săruri, esteri sau derivați ai unei substanțe active autorizate;
- (e) o revizuire a evaluării riscurilor pentru siguranța utilizatorului, cu accent pe diferențele dintre produsele medicinale veterinare generice și cele de referință (de exemplu, excipienții din compoziție);
- (f) o revizuire a evaluării riscurilor pentru mediu, dacă este relevant.

▼ **M1**

- IV.1.3. În cazul cererii referitoare la un produs medicinal veterinar generic care conține o substanță antimicrobiană, se furnizează informații despre nivelul de rezistență, astfel cum este cunoscut din datele bibliografice.
- IV.1.4. În cazul cererii referitoare la un produs medicinal veterinar generic care conține o substanță antiparazitară, se furnizează informații despre nivelul de rezistență, astfel cum este cunoscut din datele bibliografice.
- IV.1.5. Pentru produsele medicinale veterinare generice destinate administrării pe cale intramusculară, subcutanată sau transdermică, se furnizează următoarele date suplimentare:
- (a) dovezi din care să reiasă că eliminarea reziduurilor de la locul de administrare este echivalentă sau diferită care pot fi susținute de studii adecvate privind eliminarea reziduurilor;
 - (b) dovezi din care să reiasă toleranța la locul de administrare, care pot fi susținute de studii adecvate privind toleranța animalului-tintă.
- IV.2. Cererile vizând produse medicinale veterinare hibride**
- IV.2.1. Cererile transmise în temeiul articolului 19 (produse medicinale veterinare hibride) se referă la produse medicinale veterinare care sunt similare cu un produs medicinal veterinar de referință, dar care nu îndeplinesc condițiile din definiția produsului medicinal veterinar generic.
- IV.2.2. Pentru astfel de cereri se furnizează următoarele informații:
- (a) toate datele menționate în părțile 1 și 2 ale secțiunii II sau III, după caz, din prezenta anexă;
 - (b) pentru părțile 3 și 4 din dosar, cererile privind produse hibride se pot baza, parțial, pe rezultatele studiilor preclinice și ale trialurilor clinice corespunzătoare vizând siguranța și reziduurile care au fost efectuate pentru un produs medicinal veterinar de referință deja autorizat și, parțial, pe date noi. Datele noi includ o evaluare a riscurilor pentru siguranța utilizatorilor și o evaluare a riscurilor pentru mediu în conformitate cu articolul 18 alineatul (7), dacă este cazul. În plus, pentru produsele relevante (de exemplu, antimicrobiene și antiparazitare) trebuie abordat riscul apariției rezistenței, dacă este cazul.
- IV.2.3. În cazul produselor medicinale veterinare biologice (inclusiv imunologice), se pune la dispoziție o revizuire cuprinzătoare a comparabilității, vizând calitatea, siguranța și eficacitatea.
- IV.2.4. În cazul în care se face trimitere la date provenind de la un alt produs medicinal veterinar autorizat, se furnizează o justificare pentru utilizare și relevanța respectivelor date pentru noul produs.
- IV.2.5. Gradul de detaliere a noilor date necesare pentru confirmarea siguranței și a eficacității depinde de caracteristicile specifice ale noului produs individual și de diferențele dintre acesta și produsul medicinal veterinar de referință, urmând a fi stabilit pentru fiecare caz în parte. Pentru noul produs se prezintă date preclinice și clinice noi cu privire la toate aspectele care nu sunt confirmate de datele existente pentru produsul medicinal veterinar de referință.
- IV.2.6. Dacă se efectuează studii noi pe loturi ale unui produs medicinal veterinar de referință autorizat într-o țară terță, solicitantul demonstrează că produsul medicinal veterinar de referință a fost autorizat în conformitate cu cerințe echivalente celor stabilite în Uniune și că acestea se aseamănă atât de mult încât se pot substitui reciproc în studiile preclinice sau în trialurile clinice.

▼ M1**IV.3. Cererile vizând produse medicinale veterinare în combinație**

IV.3.1. O cerere pentru un produs conținând o combinație fixă de substanțe active individuale, care au făcut deja obiectul unei autorizații de comercializare pentru un produs medicinal veterinar în SEE, se depune în temeiul articolului 20.

Cererea pentru un produs în combinație fixă, care conține cel puțin o substanță activă nouă care nu a fost autorizată încă pentru un produs medicinal veterinar în SEE, se depune în temeiul articolului 8.

IV.3.2. Pentru cererile transmise în temeiul articolului 20 se depune un dosar complet care conține părțile 1, 2, 3 și 4.

IV.3.3. Se furnizează o justificare științifică solidă, bazată pe principii terapeutice valabile pentru combinația de substanțe active, inclusiv date clinice care să demonstreze necesitatea și contribuția tuturor substanțelor active la momentul tratamentului.

IV.3.4. În general, se furnizează toate datele privind siguranța și eficacitatea produsului în combinație fixă și nu sunt necesare datele privind siguranța și eficacitatea pentru substanțele active individuale, cu excepția cazului în care se urmărește clarificarea proprietăților farmacologice individuale ale acestora.

IV.3.5. Dacă solicitantul are la dispoziție datele privind siguranța și eficacitatea unei substanțe active individuale cunoscute, într-o formă suficient de detaliată, s-ar putea furniza respectivele date, pentru a se elimina necesitatea unor studii pentru combinația fixă sau pentru a se prezenta informații relevante. În acest caz, trebuie investigată, de asemenea, posibila interacțiune dintre substanțele active.

IV.3.6. Evaluarea siguranței utilizatorilor, evaluarea riscurilor pentru mediu, studiile privind eliminarea reziduurilor și studiile clinice se efectuează cu produsul în combinație fixă.

IV.3.7. Se furnizează un studiu privind siguranța animalelor-țintă cu formularea finală, cu excepția cazului în care omiterea unui astfel de studiu este justificată.

IV.4. Cererile bazate pe consimțământul informat

IV.4.1. Cererile transmise în temeiul articolului 21 se referă la produse ale căror compoziție, formă farmaceutică și proces de fabricație sunt identice (inclusiv materii prime și materiale de start, parametri ai proceselor și locuri de fabricație) cu cele ale produselor medicinale veterinare deja autorizate.

IV.4.2. Dosarul pentru astfel de cereri cuprinde doar datele pentru părțile 1A și 1B, conform descrierii din anexa I (punctele 1-6.4), cu condiția ca deținătorul autorizației de comercializare a produsului medicinal veterinar deja autorizat să își fi dat acordul scris pentru efectuarea de trimiteri la conținutul părților 1C, 2, 3 și 4 din dosarul produsului respectiv. În cazul respectiv, nu este necesar nici să se prezinte rapoarte critice ale experților privind calitatea, siguranța și eficacitatea. Solicitantul transmite dovada consimțământului scris odată cu cererea sa.

IV.5. Cererile bazate pe date bibliografice

IV.5.1. Pentru produsele medicinale veterinare a căror substanță activă sau ale căror substanțe active au o utilizare consacrată în domeniul veterinar, astfel cum se menționează la articolul 22, o eficacitate recunoscută și un nivel acceptabil de siguranță, se aplică cerințele specifice prezentate în continuare.

▼ M1

- IV.5.2 Se depune un dosar complet (care conține părțile 1, 2, 3 și 4). Solicitantul prezintă părțile 1 și 2 descrise în prezenta anexă. Pentru părțile 3 și 4, se prezintă o bibliografie științifică detaliată, împreună cu informații care demonstrează corelația adecvată dintre referințele bibliografice și produsul medicinal veterinar, în vederea abordării siguranței și a eficacității. Poate fi necesar ca datele bibliografice să fie completate cu o anumită documentație specifică produsului, de exemplu, evaluări privind siguranța utilizatorului și ale riscurilor pentru mediu sau date provenite din studiul vizând reziduurile în vederea justificării eventualei sau eventualelor perioade de așteptare propuse.
- IV.5.3. Pentru demonstrarea utilizării consacrate în domeniul veterinar se aplică normele specifice stabilite în părțile IV.5.3.1-IV.5.3.12.
- IV.5.3.1. Factorii care trebuie luați în considerare pentru a stabili utilizarea consacrată în domeniul veterinar a constituenților produselor medicinale veterinare sunt următorii:
- (a) perioada în care s-a utilizat cu regularitate o substanță activă la speciile-țintă pe baza căii de administrare și a posologiei propuse;
 - (b) aspectele cantitative ale utilizării substanței sau substanțelor active, luându-se în considerare măsura în care substanța sau substanțele au fost utilizate în practică și gradul de utilizare pe criterii geografice;
 - (c) gradul de interes științific față de utilizarea substanței sau substanțelor active (reflectat în literatura științifică de specialitate publicată);
 - (d) coerența evaluărilor științifice.
- IV.5.3.2. Este posibil să fie necesare perioade diferite de timp pentru stabilirea „utilizării consacrate” pentru diferite substanțe active. În orice caz, perioada necesară pentru stabilirea „utilizării consacrate” a constituenților unui produs medicinal nu poate fi mai mică de 10 ani începând de la data primei utilizări sistematice și documentate a substanței în cauză ca produs medicinal veterinar în Uniune.
- IV.5.3.3. Utilizarea în domeniul veterinar nu înseamnă exclusiv utilizarea ca produs medicinal veterinar autorizat. Utilizare consacrată în domeniul veterinar se referă la utilizarea la specii-țintă într-un scop terapeutic specific.
- IV.5.3.4. Dacă o substanță cu o utilizare consacrată este propusă pentru indicații terapeutice complet noi, nu este posibil să se facă referire doar la o utilizare consacrată în domeniul veterinar. Se furnizează date suplimentare privind noua indicație terapeutică, împreună cu teste adecvate privind siguranța și reziduurile, precum și date preclinice și clinice și, în acest caz, nu se pot transmite cereri întemeiate pe articolul 21.
- IV.5.3.5. Documentația publicată care este furnizată de solicitant trebuie să se afle gratuit la dispoziția publicului și să fi fost publicată de o sursă de încredere, de preferință validată de comunitatea științifică.
- IV.5.3.6. Documentația trebuie să conțină suficiente detalii pentru a permite o evaluare independentă.

▼ M1

- IV.5.3.7. Documentația trebuie să acopere toate aspectele privind evaluarea siguranței și/sau a eficacității produsului pentru indicația propusă la specia sau speciile-țintă în cazul utilizării căii de administrare și a posologiei propuse. Ea trebuie să cuprindă o imagine de ansamblu a literaturii de specialitate relevante sau să facă trimitere la aceasta, luând în considerare studiile realizate înainte și după comercializare, precum și literatura științifică publicată referitoare la experimentele realizate sub forma unor studii epidemiologice și, în special, a unor studii epidemiologice comparative.
- IV.5.3.8. Se comunică toată documentația, atât cea favorabilă, cât și cea nefavorabilă. În ceea ce privește dispozițiile referitoare la utilizarea veterinară consacrată, este în special necesar să se clarifice faptul că și referirile bibliografice la alte surse de dovezi (studii realizate după comercializare, studii epidemiologice etc.), nu doar datele referitoare la teste și trialuri, pot servi ca dovadă valabilă a siguranței și eficacității unui produs, în cazul în care solicitantul explică și justifică într-un mod satisfăcător utilizarea respectivelor surse de dovezi.
- IV.5.3.9. Rapoartele de evaluare publice sau rezumatele întocmite în urma unei cereri de acces public la informații de interes public nu pot fi considerate surse suficiente de informații, cu excepția raportului de evaluare publicat de către agenție în urma evaluării unei cereri de stabilire a limitelor maxime ale reziduurilor, care poate fi folosit într-o manieră corespunzătoare ca documentație, în special pentru testele vizând siguranța.
- IV.5.3.10. Trebuie să se acorde o atenție deosebită informațiilor care lipsesc și să se justifice de ce se poate demonstra un nivel acceptabil de siguranță și/sau eficacitate, deși lipsesc anumite informații.
- IV.5.3.11. Rapoartele critice ale experților referitoare la siguranță și eficacitate trebuie să explice relevanța datelor prezentate, care se referă la un produs diferit de produsul destinat comercializării. Trebuie să se stabilească dacă produsul studiat în bibliografie poate fi considerat asociat în mod satisfăcător sau științific cu produsul pentru care s-a solicitat autorizația de comercializare, în pofida diferențelor existente.
- IV.5.3.12. Experiența înregistrată după comercializare în cazul altor produse care conțin aceiași constituenți are o importanță deosebită, iar solicitantul trebuie să acorde o atenție specială acestui subiect.
- IV.6. Cererile pentru piețe limitate**
- IV.6.1. O autorizație de comercializare poate fi acordată pentru o piață limitată în absența unor date cuprinzătoare privind siguranța și/sau eficacitatea atunci când, astfel cum se prevede la articolul 23, solicitantul demonstrează că produsul este destinat utilizării pe o piață limitată și că beneficiul disponibilității noului produs depășește riscul asociat cu omiterea unora dintre datele de siguranță sau eficacitate prevăzute în prezenta anexă.
- IV.6.2. Pentru astfel de cereri, solicitantul prezintă părțile 1 și 2 descrise în prezenta anexă.
- IV.6.3. Pentru părțile 3 și 4, se pot omite unele dintre datele în materie de siguranță sau de eficacitate prevăzute în prezenta anexă. În ceea ce privește amplexarea datelor de siguranță și eficacitate care pot fi omise, se ține cont de ghidul relevant publicat de agenție.

▼ M1

- IV.7. Cererile vizând circumstanțe excepționale**
- IV.7.1. În circumstanțe excepționale legate de sănătatea animală sau de sănătatea publică, pentru un produs medicinal veterinar se poate acorda o autorizație de comercializare în temeiul articolului 25, sub rezerva anumitor obligații, condiții și/sau restricții specifice.
- IV.7.2. Pentru astfel de cereri, solicitantul trebuie să prezinte partea 1, astfel cum este descrisă în prezenta anexă, împreună cu o justificare a motivului pentru care beneficiul generat de disponibilitatea imediată pe piață a produsului medicinal veterinar în cauză depășește riscul inerent faptului că nu au fost furnizate anumite documente privind calitatea, siguranța sau eficacitatea.
- IV.7.3. Pentru părțile 2, 3 și 4, se pot omite unele dintre datele de calitate, siguranță sau eficacitate prevăzute în prezenta anexă dacă solicitantul justifică faptul că datele respective nu pot fi furnizate la momentul transmiterii. Pentru identificarea cerințelor esențiale aplicabile tuturor cererilor se ține cont de ghidul relevant publicat de agenție.
- IV.7.4. În cadrul condițiilor pentru eliberarea autorizației de comercializare se poate prevedea efectuarea de studii după autorizare; astfel de studii se concep, se efectuează, se analizează și se prezintă în conformitate cu principiile generale pentru testele de calitate, siguranță și eficacitate stabilite în prezenta anexă și cu ghidurile relevante, aplicabile în aspectele care urmează să fie abordate în studiu.

SECȚIUNEA V

**CERINȚE PRIVIND CERERILE DE ACORDARE A UNEI
AUTORIZAȚII DE COMERCIALIZARE PENTRU ANUMITE
PRODUSE MEDICINALE VETERINARE**

Prezenta secțiune conține cerințele specifice pentru anumite produse medicinale veterinare identificate în funcție de natura substanțelor active pe care acestea le conțin.

- V.1. Produsele medicinale veterinare reprezentând terapii noi**
- V.1.1. Cerințe generale**
- V.1.1.1. În funcție de substanța activă și de modul de acțiune, un produs medicinal veterinar reprezentând o terapie nouă se poate încadra în oricare dintre cele trei categorii de produse:
- (a) produse medicinale veterinare, altele decât produsele medicinale veterinare biologice;
 - (b) produse medicinale veterinare biologice, altele decât produsele medicinale veterinare imunologice;
 - (c) produse medicinale veterinare imunologice.
- V.1.1.2. În general, cererile de acordare a autorizației de comercializare pentru produsele medicinale veterinare reprezentând terapii noi, astfel cum sunt definite la articolul 4 alineatul (43), trebuie să respecte formatul și cerințele referitoare la date descrise în secțiunea II sau III a prezentei anexe, în funcție de categoria în care se încadrează terapia nouă. În mod normal, se depune un dosar complet care conține părțile 1, 2, 3 și 4, în conformitate cu cerințele descrise în secțiunea II sau III și cu orice ghid relevant publicat de agenție. În cazurile justificate se permit abateri de la cerințele din prezenta anexă. După caz și ținându-se seama de caracteristicile specifice ale produselor reprezentând terapii noi, cerințele suplimentare pot fi relevante pentru anumite tipuri de produse.

▼ **M1**

- V.1.1.3. Procesele de fabricație a produselor medicinale veterinare reprezentând terapii noi trebuie să respecte principiile bunelor practici de fabricație (BPF) adaptate, după caz, pentru a reflecta natura specifică a respectivelor produse. Se elaborează ghiduri specifice produselor medicinale veterinare reprezentând terapii noi, pentru a se reflecta în mod corespunzător natura deosebită a procesului lor de fabricație.
- V.1.1.4. În funcție de natura specifică a unui produs reprezentând o terapie nouă, utilizarea produsului poate fi asociată cu riscuri specifice. Respectivele riscuri sunt identificate cu ajutorul unei metodologii de determinare a profilului de risc, prin care se identifică riscurile inerente produsului specific și factorii de risc care contribuie la respectivele riscuri. În acest context, riscurile ar fi toate efectele nefavorabile potențiale care ar putea fi atribuite utilizării produsului reprezentând o terapie nouă și care sunt de interes pentru populația-țintă și/sau utilizator, consumator și/sau mediu. Analiza riscurilor poate acoperi întregul proces de dezvoltare. Printre factorii de risc care pot fi luați în considerare se numără originea materialului de start (celule etc.), modul de acțiune la animale (proliferarea, inițierea unui răspuns imun, permanența în corp etc.), nivelul de manipulare celulară (de exemplu, procesul de fabricație), combinarea substanței active cu molecule bioactive sau cu materiale structurale, gradul de competență de replicare a virusurilor sau microorganismelor utilizate *in vivo*, nivelul de integrare a secvențelor de acizi nucleici sau a genelor în genom, funcționalitatea pe termen lung, riscul de oncogenitate, efectele nespecifice și modul de administrare sau utilizare.
- V.1.1.5. Pe baza evaluării informațiilor privind riscurile identificate și factorii de risc identificați, se stabilește un profil specific al fiecărui risc individual asociat unui anumit produs, iar acest profil se poate utiliza pentru a se determina și a se justifica modul în care setul de date furnizat oferă asigurările necesare privind calitatea, siguranța și eficacitatea și este adecvat pentru fundamentarea unei cereri de acordare a unei autorizații de comercializare, în special pentru aspectele produselor reprezentând terapii noi care depășesc stadiul cunoștințelor actuale.
- V.1.1.6. Pentru a remedia deficitul de date sau incertitudinile la momentul autorizării produsului, se poate lua în considerare, de la caz la caz, punerea în aplicare a unor măsuri sau efectuarea unor studii după autorizare. Pentru detectarea semnelor timpurii sau târzii ale unor reacții adverse, pentru prevenirea consecințelor clinice ale acestor reacții și pentru asigurarea unui tratament în timp util și pentru obținerea de informații cu privire la siguranța și eficacitatea pe termen lung a produselor medicinale veterinare reprezentând terapii noi, măsurile avute în vedere pentru asigurarea unei astfel de monitorizări se detaliază într-un plan de gestionare a riscurilor.
- V.1.1.7. Pentru orice produs reprezentând o terapie nouă, în special pentru cele considerate aparținând unui domeniu emergent al medicinei veterinare, se recomandă solicitarea de consiliere din partea agenției în timp util, înainte de depunerea dosarului autorizației de comercializare, pentru a clasifica produsul, pentru a determina structura aplicabilă dosarului și pentru a primi informații relevante despre setul de date suplimentare care ar putea fi necesare pentru fundamentarea calității, a siguranței și a eficacității.
- V.1.2. **Cerințe în materie de calitate**
- V.1.2.1. În general, se prezintă descrierea compoziției, metoda de fabricație, uniformitatea producției, controalele materialelor de start, controalele aplicate pe parcursul procesului de fabricație, testarea produsului finit, inclusiv punerea în aplicare a unui test de activitate sau cuantificarea substanței active și datele de stabilitate.

▼ **M1**

- V.1.2.2. Cerințele în materie de date privind fabricarea și testarea produselor medicinale veterinare reprezentând terapii noi de origine biologică și clasificate ca produs biologic sau ca produs imunologic trebuie să fie în general conforme cu cele pentru produsele medicinale biologice sau imunologice (astfel cum sunt descrise în secțiunea III a prezentei anexe), inclusiv necesitatea unui test de potență relevant. Pot exista cazuri în care sunt aplicabile cerințe suplimentare, de exemplu, în cazul celulelor și al produselor genice vectoriale.
- V.1.2.3. În cazul produselor medicinale veterinare reprezentând terapii noi construite prin sinteză chimică, sunt aplicabile, în general, cerințele privind datele pentru produsele medicinale veterinare, altele decât produsele biologice (astfel cum sunt descrise în secțiunea II a prezentei anexe). Pot exista cazuri în care sunt aplicabile cerințe suplimentare, de exemplu, un test de potență relevant.
- V.1.3. **Cerințe în materie de siguranță**
- V.1.3.1. În funcție de natura produsului și de utilizarea preconizată a acestuia, ar putea fi relevante date suplimentare pentru evaluarea siguranței animalului-țintă, utilizatorului, consumatorului sau mediului, în conformitate cu o analiză a riscurilor în fiecare caz.
- V.1.3.2. Atunci când animalul tratat ar putea deveni el însuși un organism modificat genetic, se iau în considerare cerințele Directivei 2001/18/CE. Deși Directiva 2001/18/CE se aplică produselor finite care conțin organisme modificate genetic, ea rămâne cel mai bun ghid tehnic disponibil în prezent pentru enumerarea datelor necesare. O problemă majoră este cu precădere rata de integrare a ADN-ului în celulele germinale (deci transmisibilitate la descendenți) sau transmiterea potențială a celulelor modificate genetic la descendenți. De asemenea, trebuie remarcat faptul că această problemă nu este complet aceeași atunci când se iau în considerare animalele de companie și animalele de la care se obțin produse alimentare (consumul uman de produse care conțin organisme modificate genetic).
- V.1.3.3. Pentru substanțele destinate integrării în genom sau ingineriei genetice se efectuează teste adecvate, pentru a se evalua riscul modificărilor nespecifice și/sau al mutagenezei inserționale.
- V.1.4. **Cerințe în materie de eficacitate**
- V.1.4.1. Cerințele referitoare la datele privind eficacitatea diferă în primul rând în funcție de indicațiile prevăzute pentru utilizarea la speciile-țintă. În funcție de încadrarea în categoria produselor reprezentând terapii noi și de utilizarea preconizată la speciile-țintă, cerințele în materie de eficacitate stabilite în secțiunile II sau III pot fi aplicabile pentru un produs medicinal veterinar reprezentând terapii noi.
- V.1.4.2. Indicațiile declarate trebuie să fie confirmate de date adecvate pentru specia sau speciile-țintă.
- V.1.5. **Cerințe specifice privind datele pentru anumite tipuri de produse reprezentând terapii noi**
- V.1.5.1. **Principii**
- V.1.5.1.1. Luând în considerare particularitățile produselor reprezentând terapii noi, pot fi adecvate cerințe specifice în completarea cerințelor standard pentru evaluarea calității, siguranței și eficacității.

▼ M1

V.1.5.1.2. Următoarele secțiuni evidențiază cerințele specifice care trebuie luate în considerare pentru un anumit tip de produse reprezentând terapii noi. Cerințele specifice stabilite pentru un anumit tip de produs reprezentând terapii noi reprezintă o listă neexhaustivă de cerințe pentru care poate fi necesară adaptarea la produsul specific în cauză, de la caz la caz și pe baza unei analize de risc.

V.1.5.1.3. În toate cazurile și în special pentru terapiile noi care sunt considerate că aparțin unui domeniu emergent al medicinei veterinare, solicitanții trebuie să ia în considerare nivelul actual de cunoștințe în domeniul medicinei veterinare și ghidurile științifice publicate de agenție și Comisie, în conformitate cu secțiunea I din prezenta anexă.

V.1.5.2. Produse medicinale veterinare reprezentând terapie genică

V.1.5.2.1. Produsele reprezentând terapie genică sunt produse medicinale veterinare biologice care conțin o substanță activă care conține un acid nucleic recombinant utilizat la animale sau administrat acestora în vederea reglării, reparării, înlocuirii, adăugării sau ștergerii unei secvențe genetice sau care constă într-un astfel de acid. Efectul terapeutic, profilactic sau de diagnostic al acestor produse este direct asociat cu secvența de acid nucleic recombinant pe care o conțin sau cu produsul expresiei genetice a acestei secvențe.

V.1.5.2.2. În plus față de cerințele privind datele prevăzute în secțiunile II sau III, se aplică următoarele cerințe:

- (a) se furnizează informații cu privire la toate materialele de start folosite la fabricarea substanței active, inclusiv produsele necesare pentru modificarea genetică a celulelor, după caz, și pentru cultivarea și conservarea ulterioară a celulelor modificate genetic, luându-se în considerare eventuala absență a etapelor de purificare;
- (b) pentru produsele care conțin un microorganism sau un virus, se furnizează date privind modificarea genetică, analiza secvențelor, atenuarea virulenței, tropismul pentru anumite țesuturi și tipuri de celule, dependența de ciclul celular a microorganismului sau virusului, patogenitatea și caracteristicile tulpinii parentale;
- (c) în secțiunile relevante din dosar se descriu impuritățile aferente procesului și impuritățile aferente produsului, cu accent special pe contaminanții virali cu competență de replicare dacă vectorul este conceput să nu dețină competență de replicare;
- (d) pentru plasmide, se realizează cuantificarea diferitelor forme de plasmidă pe toată perioada de valabilitate a produsului;
- (e) pentru celulele modificate genetic, se testează caracteristicile celulelor înainte și după modificarea genetică, precum și înainte și după orice procedură ulterioară de congelare/depozitare. Pentru celulele modificate genetic, pe lângă cerințele specifice produselor medicinale de terapie genică, se aplică și cerințele în materie de calitate vizând produsele medicinale reprezentând terapie celulară și produsele obținute prin inginerie tisulară;

▼ **M1**

(f) este necesar să fie luate în considerare inserțiile neintenționate (care conduc, de exemplu, la tumori/cancer, disfuncții metabolice) și mutageneza inserțională și genotoxicitatea (inserarea elementelor genetice și expresia proteinelor modificatoare de ADN ca mediatori ai efectelor secundare genotoxice) la speciile-țintă;

(g) se furnizează date din studii privind transmiterea pe linie germinală, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.

V.1.5.3. Produse medicinale veterinare reprezentând medicină regenerativă, inginerie tisulară și terapie celulară

V.1.5.3.1. Se consideră că produsele medicinale regenerative înglobează o gamă largă de produse și terapii al căror scop general este restabilirea funcțiilor. Respectivul produs medicinale cuprind terapii pe bază de celule, în care sunt incluse produse obținute prin inginerie tisulară.

V.1.5.3.2. Produsele medicinale veterinare bazate pe terapie celulară sunt produse medicinale veterinare biologice care conțin celule sau țesuturi sau constau în celule sau țesuturi care au fost supuse unei modificări substanțiale în ceea ce privește fie natura, fie funcția lor, astfel încât caracteristicile biologice, funcțiile fiziologice sau proprietățile structurale relevante pentru utilizarea clinică preconizată au fost modificate, sau în celulele sau țesuturile care nu sunt destinate a fi utilizate pentru aceeași funcție esențială la primitor și donator. Aceste produse sunt prezentate ca având proprietăți pentru animale sau ca fiind utilizate sau administrate la animale în vederea tratării, prevenirii sau diagnosticării unei boli prin acțiunea farmacologică, imunologică sau metabolică a celulelor sau țesuturilor lor sau pentru regenerarea, repararea sau înlocuirea unui țesut.

V.1.5.3.3. În plus față de cerințele privind datele prevăzute în secțiunile II sau III, se aplică următoarele cerințe:

(a) se furnizează informații de sinteză privind obținerea și testarea țesutului și celulelor animale utilizate ca materiale de start. Dacă se utilizează celule sau țesuturi nesănătoase ca materiale de start, utilizarea lor trebuie justificată;

(b) potențiala variabilitate introdusă prin țesuturile și celulele animale trebuie abordată ca parte a validării procesului de fabricație, a caracterizării substanței active și a produsului finit, a dezvoltării de analize, a stabilirii specificațiilor și stabilității;

(c) pentru modificarea genetică a celulelor, se aplică cerințele tehnice specificate în cazul produselor reprezentând terapie genică;

(d) se furnizează informații relevante cu privire la caracterizarea populației de celule sau a combinației de celule sub aspectul identității, al purității (de exemplu, agenți externi și contaminanți celulari), al viabilității, al potenței, al cariotipologiei, al oncogenității și al conformității cu utilizarea medicală preconizată. Trebuie să se demonstreze stabilitatea genetică a celulelor;

(e) se investighează impactul și interacțiunile oricăror componente susceptibile de a interacționa (direct sau ca urmare a degradării sau a metabolismului) cu substanțele active;

▼ **M1**

- (f) În cazul în care o structură tridimensională face parte din funcția prevăzută, starea de diferențiere, organizarea structurală și funcțională a celulelor și, dacă este cazul, matricea extracelulară generată trebuie incluse în caracterizarea respectivelor produse pe bază de celule.

V.1.5.4. Produs medicinal veterinar conceput în mod special pentru fagoterapie

- V.1.5.4.1. Bacteriofagii sunt virusuri a căror proliferare depinde de gazdele bacteriene și care acționează extrem de specializat asupra anumitor tulpini bacteriene. Fagoterapia poate fi utilizată, de exemplu, ca alternativă la tratamentul cu antibiotice. În general, bacteriofagii constau într-un genom format din ADN sau ARN monocatenar sau dublu catenar și încapsulat de o capsidă proteică. Datorită diversității țintelor prevăzute pentru tratament și a specificității bacteriofagilor, va fi necesar ca tulpina de bacteriofag adecvată împotriva tulpinii bacteriene care cauzează boala să fie aleasă în fiecare caz în parte pentru focarul epidemic de boală individual.

- V.1.5.4.2. Calitatea și cantitatea bacteriofagilor care urmează să fie utilizați în produsul finit sunt în mod normal variabile. Prin urmare, o poziție calitativă și cantitativă fixă a bacteriofagilor nu va fi ceva comun, deoarece fagii trebuie să fie adaptați în mod continuu. Conform acestui principiu, trebuie stabilit și menținut un stoc de tulpini de bacteriofagi (comparabil cu o abordare pentru tulpini multiple).

- V.1.5.4.3. Este de preferat ca bacteriofagii și bacteriile gazdă/băncile de celule matcă pentru fabricație să fie produse pe baza unui sistem de tulpină matcă. Se furnizează confirmarea că bacteriofagul utilizat are efect litic.

- V.1.5.4.4. Se demonstrează în cazul tuturor tulinilor matcă absența genei sau a genelor de rezistență și absența genelor care codifică factorii de virulență.

- V.1.5.4.5. Indicația se referă la tratamentul profilactic, metafilactic și/sau terapeutic al uneia sau al mai multor infecții sau boli infecțioase specifice. Eficacitatea tratamentului este legată de activitatea litică a fagilor care conferă activitate bactericidă respectivilor bacteriofagi cu specificitate pentru tulpina bacteriană în cauză.

- V.1.5.4.6. Pentru fagii modificați genetic, se descrie modificarea genetică.

V.1.5.5. Produs medicinal veterinar pe bază de nanotehnologii

- V.1.5.5.1. Nanotehnologiile sunt văzute în primul rând ca o tehnologie de generare a vehiculelor pentru substanțe sintetizate chimic, dar ele pot genera și vehicule pentru substanțe biologice. Utilizarea nanoparticulelor poate fi o modalitate de a controla distribuția substanțelor cu solubilitate redusă sau a compușilor toxici.

- V.1.5.5.2. „Nanotehnologia” corespunde proiectării, caracterizării și producției de nanomateriale prin controlul formei și dimensiunii la nanoscară (până la aproximativ 100 nm).

- V.1.5.5.3. „Nanoparticulele” sunt considerate ca având două sau mai multe dimensiuni la nanoscară.

- V.1.5.5.4. În domeniul veterinar, nanoparticulele pentru sistemele de distribuție a medicamentelor sunt relevante ca „produse pe bază de nanotehnologii”: nanoparticulele sunt conjugate cu diverse substanțe pentru a modifica proprietățile farmacocinetice și/sau farmacodinamice. Medicamentele pe bază de mRNA sunt mai degrabă încapsulate în sistemele de distribuție pe bază de nanoparticule.

▼ M1

V.1.5.5.5. În plus față de cerințele privind datele în materie de calitate prevăzute în secțiunile II sau III, se aplică următoarele cerințe:

- (a) se determină distribuția granulometrică a particulelor;
- (b) se utilizează un test *in vitro* adecvat pentru funcția lor și capacitatea de distribuție posibilă (dacă se utilizează ca sistem de distribuție a medicamentelor).

V.1.5.5.6. În ceea ce privește siguranța, tipul de pericole rezultate din utilizarea nanoparticulelor pentru distribuția medicamentelor poate depăși pericolele convenționale induse de substanțele chimice din matricile clasice de distribuție. Prin urmare, trebuie luate în considerare următoarele aspecte în ceea ce privește siguranța:

- (a) Nanoparticulele pentru distribuția medicamentelor ar putea influența toxicitatea medicamentului. Toxicitatea substanței active este esențială pentru produs, dar trebuie luată în considerare și toxicitatea nanoparticulelor pentru distribuția medicamentului, deoarece acestea pot induce riscuri specifice (aglomerate, citotoxicitate), pot propaga impurități prin adsorbție, pot genera materiale toxice prin degradare sau solubilizare sau pot fi transferate prin bariera fiziologică (membrana hematoencefalică, membrana fetoplacentară, membrana celulară și membrana nucleară etc.). În acest context:
 - (i) când sunt traversate barierele fiziologice, se investighează impactul nanoparticulelor destinate distribuției medicamentelor asupra organului sau organelor corespunzătoare;
 - (ii) impactul aglomeratelor se investighează în diferitele organe-țintă, cu un accent special pe riscul de embolie în vasele sanguine mai mici;
 - (iii) problemele de siguranță ale nanoparticulelor destinate distribuției medicamentelor pot fi legate de un efect cumulativ, de un profil de degradare sau de persistența în organism, cu efecte negative asupra funcțiilor organelor-țintă;
 - (iv) ar putea fi percepute probleme de siguranță și la nivel celular. Este posibil ca celulele să nu poată elimina întotdeauna nanoparticulele transportate prin membrana celulară, ceea ce conduce la citotoxicitate, în special prin inducerea unui stres oxidativ. Testele toxicologice care urmează să fie puse în aplicare trebuie să permită evaluarea acestei citotoxicități și a aspectelor conexe, cum ar fi generarea de radicali liberi toxici și biopersistența.
- (b) Profilul toxicologic al substanțelor active conținute în nanoparticulele destinate distribuției medicamentelor poate diferi deoarece ele pot fi distribuite diferit în diverse organe interne (solubilitate diferită în matricile biologice) sau deoarece pot traversa în mod neașteptat diverse bariere biologice din corp, precum bariera hematoencefalică.
- (c) Efectele secundare asociate substanțelor active pot fi exacerbate atunci când substanțele respective sunt administrate cu ajutorul nanoparticulelor.

▼ **M1**

(d) În cazul nanomedicamentelor s-au identificat deja probleme de imunosiguranță, cum ar fi imunotoxicitatea (deteriorarea directă a celulelor sistemului imunitar), imunostimularea, imunosupresia și imunomodularea (cum ar fi activarea complementului, inflamația, activarea imunității înnăscute sau dobândite).

(e) Se ia în considerare capacitatea nanoparticulelor de a determina reacții inflamatorii sau alergice. Capacitatea de a pătrunde în fluxul sanguin și de a induce reacții inflamatorii poate conduce la coagulare intravasculară diseminată sau la fibrinoliză, cu urmări suplimentare, cum ar fi tromboza. Prin urmare, trebuie verificată hemocompatibilitatea nanoparticulelor.

V.1.5.6. Produse reprezentând terapie cu ARN antisens și ARN de interferență

V.1.5.6.1. Produsele reprezentând terapie antisens și terapie de interferență pot fi generate prin sinteză sau prin tehnici recombinante.

V.1.5.6.2. ARN-ul antisens este un ARN monocatenar complementar unui ARN mesager care codifică proteina cu care se hibridizează și, prin urmare, blochează traducerea sa în proteină.

V.1.5.6.3. Interferența ARN este un proces biologic în care moleculele de ARN inhibă expresia sau traducerea genelor, prin neutralizarea moleculelor de mRNA vizate.

V.1.5.6.4. În plus față de cerințele privind datele prevăzute în secțiunile II sau III, se aplică următoarele cerințe:

(a) este necesar să se determine cantitatea minimă de segmente de ARN per volum, în cadrul testelor de control ale produsului finit, și să se confirme că segmentele de ARN prezintă secvența corectă;

(b) pentru anumite produse pe bază de terapie antisens care intră sub incidența secțiunii II din prezenta anexă poate fi necesar un biotest funcțional pentru testarea eliberării lor;

(c) studiile de stabilitate trebuie să cuprindă un test de monitorizare a ratei de degradare a segmentelor de ARN în timp;

(d) în cazul produselor reprezentând terapie antisens cu ARN, se abordează posibilele efecte nocive cauzate de legarea vizată sau nevizată, precum și posibilele efecte nocive non-antisens cauzate, de exemplu, de acumulare, răspunsuri proinflamatorii și legarea aptamerilor;

(e) în cazul produselor reprezentând terapie cu ARN de interferență se abordează posibilele efecte nocive ale interferenței nevizate (ca urmare a catenei ARNi pozitive), precum și posibilitatea traversării barierei hematoencefalice și a cauzării de afecțiuni ale sistemului nervos central;

(f) în cazul produselor reprezentând terapie cu ARN antisens și ARN de interferență destinate terapiei genice se iau în considerare cerințele pentru un produs medicinal veterinar reprezentând terapie genică.

▼ M1**V.2. Dosarul standard al unui antigen vaccinal**

Pentru anumite produse medicinale veterinare imunologice și prin derogare de la secțiunea IIIb partea 2, se introduce conceptul de dosar standard al antigenului vaccinal.

V.2.1. Principii

V.2.1.1. În sensul prezentei anexe, un dosar standard pentru un antigen vaccinal înseamnă o secțiune autonomă a unui dosar de cerere de acordare a unei autorizații de comercializare pentru un vaccin, care cuprinde toate informațiile calitative relevante cu privire la fiecare dintre substanțele active care fac parte din produsul medicinal veterinar. Partea autonomă poate fi comună unuia sau mai multor vaccinuri monovalente și/sau polivalente prezentate de același solicitant sau deținător de autorizație de comercializare.

V.2.1.2. Utilizarea dosarului standard al unui antigen vaccinal este opțională. Pentru vaccinurile combinate, se specifică antigenul sau antigenii vaccinali care trebuie incluși în dosarul standard al antigenului vaccinal și va fi necesar un dosar standard al antigenului vaccinal separat pentru fiecare dintre ele.

V.2.1.3. Procedura de prezentare și aprobare a unui dosar standard al unui antigen vaccinal trebuie să respecte ghidul relevant publicat de agenție.

V.2.2. Conținut

Dosarul standard al unui antigen vaccinal trebuie să conțină informațiile din părțile V.2.2.1-V.2.3.3 extrase din secțiunile relevante din partea 1 (Rezumatul dosarului) și partea 2 (Documentația privind calitatea), astfel cum se prevede în secțiunea IIIb din prezenta anexă:

V.2.2.1. Rezumatul dosarului (partea 1)

Se prezintă numele și adresa producătorului sau producătorilor și locul sau locurile implicate în diferite etape de fabricație și control al substanței active, însoțite de copii ale autorizațiilor de fabricație corespunzătoare.

V.2.2.2. Date calitative și cantitative ale constituenților (partea 2.A)

Se furnizează denumirea completă și exactă a substanței active (de exemplu, virusul sau tulpina bacteriană, antigenul), așa cum apare în orice produs finit. Se furnizează informații privind dezvoltarea produsului, relevante pentru substanța activă.

V.2.2.3. Descrierea metodei de fabricație (partea 2.B)

Se furnizează descrierea metodei de fabricație a substanței active, inclusiv validarea etapelor esențiale ale producției și justificarea, dacă este relevantă, a oricărei depozitări intermediare propuse. Pentru vaccinurile inactivate se furnizează date relevante pentru inactivarea substanței active, inclusiv validarea procesului de inactivare.

V.2.2.4. Producția și controlul materialelor de start (partea 2.C)

V.2.2.4.1. Se aplică cerințele standard descrise în secțiunea IIIb.2C și relevante pentru substanța activă.

V.2.2.4.2. Se furnizează informații despre substanța activă (de exemplu, tulpina de virus/bacterie), substratul sau substraturile (celule, mediu de cultură) și toate materiile prime (din farmacopeea sau nu, biologice sau nebiologice) utilizate la producerea substanței active.

▼ **M1**

V.2.2.4.3. Dosarul include specificațiile, informațiile privind procesele puse în aplicare și testele care trebuie efectuate pentru controlul calității tuturor loturilor de materiale de start și rezultatele pentru un lot în ceea ce privește toate componentele utilizate.

V.2.2.4.4. Când este cazul, se furnizează evaluarea riscurilor privind EST și agenții externi (AE). Trebuie remarcat faptul că speciile-țintă reținute pentru produsele finite care fac trimitere la dosarul standard principal al antigenului vaccinal se iau în considerare pentru evaluarea riscurilor privind EST și EA. Avertismentele sau restricțiile de utilizare pot fi introduse la nivelul dosarului standard al antigenului vaccinal, în funcție de informațiile prezentate, care pot fi diminuate în timpul analizei riscurilor la nivelul produsului finit.

V.2.2.4.5. Dacă substanța activă este obținută prin tehnici recombinante, trebuie furnizate toate datele relevante corespunzătoare privind virusul/bacteriile modificate genetic.

V.2.2.5. Testele de control efectuate în cursul procesului de fabricație (partea 2.D)

Cerințele standard descrise în secțiunea IIIb.2D se aplică testelor din cadrul controalelor de producție efectuate în timpul fabricării substanței active, inclusiv validărilor testelor esențiale de control și, dacă este relevant, oricărei depozitări intermediare propuse (înainte de amestec).

V.2.2.6. Uniformitatea loturilor (partea 2.F)

Pentru demonstrarea uniformității în fabricarea antigenului se aplică cerințele standard descrise în secțiunea IIIb.2F.

V.2.2.7. Stabilitatea (partea 2.G)

Pentru demonstrarea stabilității antigenului și, dacă este relevant, a oricărei depozitări intermediare se aplică cerințele standard descrise în secțiunea IIIb.2G.

V.2.3. Evaluarea și certificarea

V.2.3.1. Pentru vaccinurile care conțin unul sau mai mulți antigeni vaccinali noi pentru care nu există încă un dosar standard al unui antigen vaccinal, solicitantul trebuie să prezinte agenției un dosar complet de cerere de acordare a unei autorizații comercializare, care să includă toate dosarele standard ale unui antigen vaccinal corespunzătoare fiecărui antigen vaccinal pentru care se utilizează un dosar standard al unui antigen vaccinal. Evaluarea științifică și tehnică a fiecărui dosar standard al unui antigen vaccinal se efectuează de către agenție. O evaluare pozitivă conduce la eliberarea unui certificat de conformitate cu legislația Uniunii pentru fiecare dosar standard al unui antigen vaccinal, care este însoțit de raportul de evaluare. Certificatul emis este valabil pe întregul teritoriu al Uniunii.

V.2.3.2. Partea V.2.3.1 se aplică, de asemenea, fiecărui vaccin care constă într-o combinație nouă de antigeni vaccinali, indiferent dacă unul sau mai mulți dintre acești antigeni vaccinali fac parte sau nu din vaccinurile deja autorizate în Uniune.

V.2.3.3. Modificările aduse conținutului unui dosar standard al unui antigen vaccinal pentru un vaccin autorizat în Uniune fac obiectul unei evaluări științifice și tehnice efectuate de către agenție. În cazul unei evaluări pozitive, agenția emite un certificat de conformitate cu legislația Uniunii pentru dosarul standard al antigenului vaccinal. Certificatul emis este valabil pe întregul teritoriu al Uniunii.

▼ M1

- V.3. Dosarul pentru tulpini multiple**
- V.3.1. Pentru anumite produse medicinale veterinare imunologice și prin derogare de la dispozițiile din secțiunea IIIb partea 2, se introduce conceptul de utilizare a unui dosar pentru tulpini multiple.
- V.3.2. Un dosar pentru tulpini multiple reprezintă un singur dosar care conține datele relevante pentru o singură evaluare științifică amănunțită a diferitelor opțiuni de tulpini/combinații de tulpini care să permită autorizarea vaccinurilor inactivate împotriva virusurilor sau a bacteriilor variabile antigenic pentru care este necesară modificarea rapidă sau frecventă a compoziției formulărilor de vaccin pentru a se asigura eficacitatea în ceea ce privește situația epidemiologică în teren. În funcție de situația epidemiologică în care se intenționează utilizarea vaccinului, ar putea fi selectate un număr de tulpini dintre cele incluse în dosar pentru formularea unui produs finit.
- V.3.3. Fiecare dosar pentru tulpini multiple se aplică doar unei singure specii de virusuri, unui singur gen de bacterii sau unui singur vector pentru o anumită boală; amestecurile de diverse virusuri aparținând unor familii, genuri, specii diferite sau de bacterii aparținând unor familii sau genuri diferite nu pot fi aprobate în contextul unui dosar pentru tulpini multiple.
- V.3.4. Pentru cererile noi de autorizații de comercializare cu dosare pentru tulpini multiple, în situația în care nu există încă un vaccin cu tulpini multiple autorizat pentru un anumit virus/bacterie/boală, eligibilitatea pentru abordarea prin intermediul unui dosar cu tulpini multiple trebuie confirmată de către agenție înainte de depunerea cererii.
- V.3.5. Procedura de prezentare a dosarelor pentru tulpini multiple trebuie să respecte ghidul relevant publicat de agenție.
- V.4. Tehnologia unei platforme de vaccinare**
- V.4.1. Principii
- V.4.1.1. Tehnologia unei platforme de vaccinare este o colecție de tehnologii care au în comun utilizarea unui vehicul sau vector cu rol de „coloana vertebrală” care este modificat cu un antigen diferit sau un set de antigeni diferit pentru fiecare vaccin derivat din platformă. Sunt incluse următoarele, dar nu neapărat numai acestea: platforme pe bază de proteine (particule similare virusului), platforme de vaccin ADN, platforme bazate pe mARN, repliconi (ARN autoreplicanți) și vaccinuri vectoriale virale și bacteriene.
- V.4.1.2. Cererile de acordare a autorizațiilor de comercializare a produselor medicinale veterinare imunologice fabricate pe baza tehnologiilor unei platforme de vaccinare sunt considerate eligibile pentru un regim de cerințe reduse în materie de date. Este necesar un dosar complet pentru primul produs de la un producător bazat pe o anumită tehnologie a unei platforme pentru o anumită specie-țintă. În momentul depunerii primului dosar (complet) bazat pe tehnologia unei platforme, solicitantul poate trimite în paralel un „dosar standard al tehnologiei platformei” care cuprinde toate datele referitoare la platformă pentru care există o certitudine științifică rezonabilă care va rămâne neschimbată indiferent de antigenului sau antigenii/gena sau genele de interes care au fost adăugate în platformă. Natura datelor care trebuie incluse în dosarul standard al tehnologiei unei platforme va depinde de tipul platformei.
- V.4.1.3. După certificarea unui dosar standard al tehnologiei unei platforme, certificatul poate fi utilizat pentru îndeplinirea cerințelor relevante în materie de date pentru cererile ulterioare de acordare a unei autorizații de comercializare bazate pe aceeași platformă și destinate aceleiași specii-țintă.

▼ M1

- V.4.2. Evaluarea și certificarea
- V.4.2.1. Procedura de prezentare a dosarelor standard pentru tehnologia unei platforme trebuie să respecte ghidul relevant publicat de agenție. Evaluarea științifică și tehnică a fiecărui dosar standard al tehnologiei unei platforme se efectuează de către agenție. O evaluare pozitivă conduce la eliberarea unui certificat de conformitate cu legislația Uniunii pentru fiecare dosar standard al tehnologiei unei platforme, care este însoțit de raportul de evaluare. Certificatul emis este valabil pe întregul teritoriu al Uniunii.
- V.4.2.2. Modificările aduse conținutului unui dosar standard al tehnologiei unei platforme pentru un vaccin autorizat în Uniune fac obiectul unei evaluări științifice și tehnice efectuate de către agenție.
- V.4.2.3. În cazul unei evaluări pozitive, agenția emite un certificat de conformitate cu legislația Uniunii pentru dosarul standard al tehnologiei platformei.

V.5. Produse medicinale veterinare homeopatice autorizate**V.5.1. Calitate (partea 2)**

Prevederile secțiunii II.2. Partea 2 se aplică documentelor pentru autorizarea produselor medicinale veterinare homeopatice menționate la articolul 85 alineatul (2), cu următoarele modificări.

V.5.2. Terminologie

Denumirea în limba latină a materiei prime homeopatice descrise în dosarul aferent cererii de acordare a autorizației de comercializare trebuie să fie conformă cu denumirea în limba latină din Farmacopeea Europeană sau, în absența acesteia, dintr-o farmacopee oficială a unui stat membru. Dacă este relevant, se furnizează denumirea sau denumirile tradiționale utilizate în fiecare stat membru.

V.5.3. Controlul materialelor de start

Informațiile și documentele referitoare la materialele de start, adică la toate materialele utilizate, inclusiv materiile prime și produsele intermediare până la diluția finală destinată incorporării în produsul medicinal veterinar homeopatic finit, care însoțesc cererea, se completează cu date suplimentare referitoare la materia primă homeopatică.

Cerințele generale privind calitatea se aplică tuturor materialelor de start și materiilor prime, precum și etapelor intermediare ale procesului de fabricație până la diluția finală destinată incorporării în produsul homeopatic finit. În cazul prezenței unei componente toxice, se verifică dacă ea este prezentă în diluția finală, dacă este posibil. În cazul în care nu este posibil din cauza unui grad înalt de diluție, controlul componentei toxice se realizează, în mod normal, într-o etapă anterioară. Fiecare etapă a procesului de fabricație, de la utilizarea materialelor de start până la realizarea diluției finale destinate incorporării în produsul finit, se descrie amănunțit.

În cazul în care sunt implicate diluții, respectivele etape de diluare se desfășoară în conformitate cu metodele de fabricație homeopatică descrise în monografia relevantă din Farmacopeea Europeană sau, în absența acesteia, într-o farmacopee oficială a unui stat membru.

▼ M1**V.5.4. Testele de control pentru produsul medicinal finit**

Cerințele generale privind calitatea se aplică produselor medicinale veterinare homeopatice 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 justifică 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 produsul medicinal finit, calitatea se demonstrează prin validarea completă a procesului de fabricație și de diluare.

V.5.5. Testele de stabilitate

Stabilitatea produsului finit se demonstrează. În general, datele referitoare la stabilitatea materiilor prime homeopatice sunt transferabile diluțiilor/potențării obținute din acestea. În cazul în care nu este posibilă identificarea sau analiza substanței active din cauza gradului de diluție, pot fi luate în considerare datele referitoare la stabilitatea formei farmaceutice.

V.5.6. Documentația privind siguranța (partea 3)

Dispozițiile din partea 3 se aplică produselor medicinale veterinare homeopatice menționate la articolul 4 alineatul (10) din prezentul regulament, împreună cu specificația următoare, fără a aduce atingere dispozițiilor Regulamentului (UE) nr. 37/2010 al Comisiei ⁽⁷⁾ privind substanțele active din punct de vedere farmacologic și clasificarea lor în funcție de limitele reziduale maxime din produsele alimentare de origine animală.

Orice informație lipsă trebuie justificată; de exemplu, trebuie să se justifice de ce se poate demonstra un nivel acceptabil de siguranță chiar și în lipsa anumitor studii.

⁽⁷⁾ Regulamentul (UE) nr. 37/2010 al Comisiei din 22 decembrie 2009 privind substanțele active din punct de vedere farmacologic și clasificarea lor în funcție de limitele reziduale maxime din produsele alimentare de origine animală (JO L 15, 20.1.2010, p. 1).

*ANEXA III***LISTA OBLIGAȚIILOR MENȚIONATE LA ARTICOLUL 136
ALINEATUL (1)**

1. Obligația, în calitate de solicitant, de a furniza informații și documentație precise, astfel cum se menționează la articolul 6 alineatul (4);
2. Obligația de a furniza, în cadrul unei cereri depuse în conformitate cu articolul 62, datele menționate alineatul (2) litera (b) din articolul respectiv;
3. Obligația de a respecta condițiile menționate la articolele 23 și 25;
4. Obligația de a respecta condițiile din autorizația de comercializare pentru produsul medicinal veterinar, astfel cum se menționează la articolul 36 alineatul (1);
5. Obligația de a introduce orice modificări necesare ale condițiilor autorizației de comercializare pentru a lua în considerare progresul tehnic și științific și de a permite fabricarea și verificarea produselor medicinale veterinare prin metode științifice general acceptate, astfel cum se prevede la articolul 58 alineatul (3);
6. Obligația de a actualiza în permanență rezumatul caracteristicilor produsului, prospectul și eticheta în funcție de cunoștințele științifice actuale, astfel cum se prevede la articolul 58 alineatul (4);
7. Obligația de a înregistra în baza de date de produse datele la care produsele medicinale veterinare sunt introduse pe piață și informații privind disponibilitatea pentru fiecare produs medicinal veterinar în fiecare stat membru relevant și, după caz, data suspendării sau a retragerii autorizațiilor de comercializare în cauză, precum și date referitoare la volumul de vânzări al produsului medicinal, astfel cum se prevede la articolul 58 alineatul (6) și, respectiv, la alineatul (11);
8. Obligația de a furniza, în termenul stabilit, la cererea unei autorități competente sau a Agenției, orice date care demonstrează că balanța beneficiu -risc rămâne favorabilă, astfel cum se prevede la articolul 58 alineatul (9);
9. Obligația de a furniza orice noi informații care pot conduce la o modificare a condițiilor autorizației de comercializare, de a notifica orice interdicție sau restricție impusă de autoritățile competente ale oricărei țări în care este comercializat produsul medicinal veterinar sau de a furniza orice informații care pot influența evaluarea riscurilor și beneficiilor produsului medicinal, astfel cum se prevede la articolul 58 alineatul (10).
10. Obligația de a introduce produsul medicinal veterinar pe piață în conformitate cu conținutul rezumatului caracteristicilor produsului și cu eticheta și prospectul, astfel cum apar în autorizația de comercializare;
11. Obligația de a înregistra și de a raporta evenimentele adverse suspectate ale produselor medicinale veterinare, în conformitate cu articolul 76 alineatul (2);
12. Obligația de a colecta date specifice de farmacovigilență, pe lângă datele enumerate la articolul 73 alineatul (2) și de a efectua studii de supraveghere ulterioare introducerii pe piață în conformitate cu articolul 76 alineatul (3);
13. Obligația de a asigura faptul că informațiile privind preocupările de farmacovigilență difuzate publicului sunt prezentate în mod obiectiv și nu sunt înșelătoare și de a notifica aceste informații Agenției, astfel cum se prevede la articolul 77 alineatul (11);
14. Obligația de a utiliza un sistem de farmacovigilență în vederea îndeplinirii sarcinilor legate de farmacovigilență, inclusiv gestionarea unui dosar standard al sistemului de farmacovigilență în conformitate cu articolul 77;

▼B

15. Obligația de a transmite, la cererea Agenției, o copie a dosarului (dosarelor) standard al (ale) sistemului de farmacovigilență, astfel cum se prevede la articolul 79 alineatul (6);
16. Obligația de a realiza un proces de gestionare a semnalelor și de a înregistra rezultatele și efectele acestui proces în conformitate cu articolul 81 alineatele (1) și (2);
17. Obligația de a-i furniza Agenției toate informațiile relevante legate de o sesizare în interesul Uniunii, astfel cum se menționează la articolul 82 alineatul (3).



ANEXA IV

TABEL DE CORESPONDENȚĂ

Directiva 2001/82/CE	Prezentul regulament
Articolul 1	Articolul 4
Articolul 2 alineatul (1)	Articolul 2 alineatul (1)
Articolul 2 alineatul (2)	Articolul 3
Articolul 2 alineatul (3)	Articolul 2 alineatele (2), (3) și (4)
Articolul 3	Articolul 2 alineatul (4)
Articolul 4 alineatul (2)	Articolul 5 alineatul (6)
Articolul 5	Articolul 5
Articolul 5 alineatul (1) a doua teză	Articolul 38 alineatul (3)
Articolul 5 alineatul (2)	Articolul 58 alineatul (1)
Articolul 6 alineatele (1) și (2)	Articolul 8 alineatul (3)
Articolul 6 alineatul (3)	Articolul 8 alineatul (4)
Articolul 7	Articolul 116
Articolul 8	Articolul 116
Articolul 8 a treia teză	
Articolul 9	Articolul 9
Articolul 10	Articolul 112
Articolul 11	Articolele 113, 114 și 115
Articolul 12	Articolul 8
Articolul 13 alineatul (1)	Articolul 18
Articolul 13 alineatul (2)	Articolul 4 alineatele (8) și (9)
Articolul 13 alineatele (3) și (4)	Articolul 19
Articolul 13 alineatul (5)	Articolele 38, 39 și 40
Articolul 13 alineatul (6)	Articolul 41
Articolul 13a	Articolul 22
Articolul 13b	Articolul 20
Articolul 13c	Articolul 21
Articolul 14	Articolul 35
Articolul 16	Articolul 85
Articolul 17	Articolul 86
Articolul 18	Articolul 87
Articolul 19	Articolul 85
Articolul 20	Articolul 85
Articolul 21 alineatul (1)	Articolul 47
Articolul 21 alineatul (2)	Articolul 46
Articolul 22	Articolul 48

▼B

Directiva 2001/82/CE	Prezentul regulament
Articolul 23	Articolele 28 și 29
Articolul 24	Articolul 30
Articolul 25	Articolul 33
Articolul 26 alineatul (3)	Articolele 25 și 26
Articolul 27	Articolul 58
Articolul 27a	Articolul 58 alineatul (6)
Articolul 27b	Articolul 60
Articolul 28	Articolul 5 alineatul (2)
Articolul 30	Articolul 37
Articolul 31	Articolele 142 și 143
Articolul 32	Articolele 49 și 52
Articolul 33	Articolul 54
Articolul 35	Articolul 82
Articolul 36	Articolul 83
Articolul 37	Articolul 84
Articolul 38	Articolul 84
Articolul 39	Articolul 60
Articolul 40	Articolul 129
Articolul 44	Articolul 88
Articolul 45	Articolul 89
Articolul 46	Articolul 90
Articolul 47	Articolul 90
Articolul 48	Articolul 92
Articolul 49	Articolul 90
Articolul 50	Articolele 93 și 96
Articolul 50a	Articolul 95
Articolul 51	Articolul 89
Articolul 52	Articolul 97
Articolul 53	Articolul 97
Articolul 55	Articolul 97
Articolul 56	Articolul 97
Articolul 58	Articolele 10 și 11
Articolul 59	Articolul 12
Articolul 60	Articolul 11 alineatul (4)
Articolul 61	Articolul 14
Articolul 64	Articolul 16
Articolul 65	Articolele 99 și 100
Articolul 66	Articolul 103

▼B

Directiva 2001/82/CE	Prezentul regulament
Articolul 67	Articolul 34
Articolul 68	Articolul 103
Articolul 69	Articolul 108
Articolul 70	Articolul 111
Articolul 71	Articolul 110
Articolul 72	Articolul 73
Articolul 73	Articolele 73 și 74
Articolul 74	Articolul 78
Articolul 75	Articolul 77
Articolul 76	Articolul 79
Articolul 78 alineatul (2)	Articolul 130
Articolul 80	Articolul 123
Articolul 81	Articolul 127
Articolul 82	Articolul 128
Articolul 83	Articolele 129 și 130
Articolul 84	Articolul 134
Articolul 85 alineatele (1) și (2)	Articolul 133
Articolul 85 alineatul (3)	Articolele 119 și 120
Articolul 87	Articolul 79 alineatul (2)
Articolul 88	Articolul 146
Articolul 89	Articolul 145
Articolul 90	Articolul 137
Articolul 93	Articolul 98
Articolul 95	Articolul 9 alineatul (2)
Articolul 95a	Articolul 117