

32001L0082

28.11.2001

JURNALUL OFICIAL AL COMUNITĂȚILOR EUROPENE

L 311/1

**DIRECTIVA 2001/82/CE A PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI A CONSILIULUI
din 6 noiembrie 2001
de instituire a unui cod comunitar cu privire la produsele medicamentoase veterinare**

PARLAMENTUL EUROPEAN ȘI CONSILIUL UNIUNII EUROPENE,

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

având în vedere propunerea Comisiei,

având în vedere avizul Comitetului Economic și Social ⁽¹⁾,

hotărând în conformitate cu procedura stabilită la articolul 251 din tratat ⁽²⁾,

întrucât:

(1) Directiva 81/851/CEE a Consiliului din 28 septembrie 1981 privind apropierea legislativă a statelor membre cu privire la produsele medicamentoase veterinare ⁽³⁾, Directiva 81/852/CEE a Consiliului din 28 septembrie 1981 privind apropierea legislativă a statelor membre cu privire la normele și protocoalele analitice, farmaco-toxicologice și clinice referitoare la testarea produselor medicamentoase veterinare ⁽⁴⁾, Directiva 90/677/CEE a Consiliului din 13 decembrie 1990 de extindere a domeniului de aplicare a Directivei 81/851/CEE privind apropierea legislativă a statelor membre cu privire la produsele medicamentoase veterinare și de stabilire a unor dispoziții suplimentare privind produsele medicamentoase veterinare imunologice ⁽⁵⁾ și Directiva 92/74/CEE a Consiliului din 22 septembrie 1992 de lărgire a domeniului de aplicare a Directivei 81/851/CEE privind apropierea legilor, regulamentelor și normelor administrative cu privire la produsele medicamentoase veterinare și de stabilire a unor dispoziții suplimentare privind produsele medicamentoase veterinare homeopatice ⁽⁶⁾ au fost modificate în mod frecvent și substanțial; pentru claritate și temeinicie, se recomandă,

prin urmare, codificarea directivelor menționate prin reunirea acestora într-un text unic.

- (2) Obiectivul esențial al normelor ce reglementează producția și distribuția produselor medicamentoase veterinare trebuie să fie protecția sănătății publice.
- (3) Cu toate acestea, acest obiectiv trebuie realizat prin mijloace care să nu împiedice dezvoltarea industriei farmaceutice și a comerțului cu produse medicamentoase în cadrul Comunității.
- (4) În măsura în care statele membre dispun deja de anumite legi, regulamente sau norme administrative care reglementează produsele medicamentoase veterinare, aceste dispoziții diferă cu privire la principii esențiale. Aceste diferențe constituie un impediment în calea comerțului cu produse medicamentoase în cadrul Comunității, afectând direct funcționarea pieței interne.
- (5) În consecință, aceste impedimente trebuie eliminate; întrucât acest lucru impune armonizarea dispozițiilor relevante.
- (6) Este necesar, din punct de vedere al sănătății publice și al liberei circulații a produselor medicamentoase veterinare, ca autoritățile competente să dispună de toate informațiile utile privind produsele medicamentoase veterinare autorizate, sub formă de rezumate aprobate ale caracteristicilor produselor.
- (7) Cu excepția produselor medicamentoase care fac obiectul procedurii comunitare centralizate de autorizare, prevăzute de Regulamentul (CEE) nr. 2309/93 al Consiliului din 22 iulie 1993 de stabilire a procedurii comunitare de autorizare și supraveghere a produselor medicamentoase de uz uman și veterinar și de instituire a Agenției europene pentru evaluarea produselor medicamentoase ⁽⁷⁾, o autorizație de introducere pe piață dintr-un stat membru ar trebui să fie recunoscută de autoritățile competente din celelalte state membre, cu excepția cazului în care există motive serioase pentru a presupune că autorizarea produsului medicamentos veterinar în cauză poate prezenta un risc

⁽¹⁾ JO C 75, 15.3.2000, p. 11.

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

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

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

⁽⁵⁾ JO L 373, 31.12.1990, p. 26.

⁽⁶⁾ JO L 297, 13.10.1992, p. 12.

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

- pentru sănătatea umană sau cea a animalelor, sau pentru mediu; în cazul unui dezacord între statele membre cu privire la calitatea, siguranța și eficacitatea unui produs medicamentos, ar trebui să se procedeze la o evaluare științifică a subiectului în cauză la nivel comunitar, evaluare care să conducă la o decizie unică în domeniul în care statele membre sunt în dezacord și obligatorie pentru acestea. Această decizie ar trebui să fie adoptată printr-o procedură rapidă care să asigure cooperarea strânsă între Comisie și statele membre.
- (8) În acest scop, ar trebui instituit un Comitet pentru produsele medicamentoase veterinare, afiliat Agenției europene pentru evaluarea produselor medicamentoase, instituită prin Regulamentul (CEE) nr. 2309/93 menționat anterior.
- (9) Prezenta directivă constituie doar o etapă în obținerea liberei circulații a produselor medicamentoase veterinare. Cu toate acestea, în acest sens, în lumina experienței acumulate – în special de către Comitetul pentru produse medicamentoase veterinare – noi măsuri s-ar putea dovedi necesare în vederea eliminării obstacolelor rămase în calea liberei circulații.
- (10) Furajele cu conținut medicamentos nu fac parte din domeniul de aplicare al prezentei directive. Cu toate acestea, din motive legate de sănătatea publică și din considerente economice, este necesară interzicerea utilizării produselor medicamentoase neautorizate pentru fabricarea furajelor cu conținut medicamentos.
- (11) Noțiunile de influență vătămătoare și eficacitate terapeutică pot fi examinate numai dacă sunt corelate între ele și au doar o semnificație relativă, în funcție de progresul în domeniul cunoștințelor științifice și de destinația produsului medicamentos. Datele și documentele care trebuie să însoțească o cerere pentru o autorizație de introducere pe piață trebuie să demonstreze că eficacitatea terapeutică a produsului prevalează asupra riscurilor posibile. În caz contrar, cererea trebuie respinsă.
- (12) Autorizația de introducere pe piață ar trebui refuzată dacă produsul medicamentos nu are efect terapeutic sau dacă dovezile cu privire la acest efect sunt insuficiente. Prin conceptul de efect terapeutic trebuie să se înțeleagă efectul promis de producători.
- (13) Autorizația de introducere pe piață ar trebui de asemenea refuzată dacă perioada de așteptare indicată nu este suficient de lungă pentru a elimina pericolele pe care le reprezintă reziduurile pentru sănătate.
- (14) Înaintea acordării unei autorizații de introducere pe piață a unui produs medicamentos imunologic veterinar, producătorul trebuie să demonstreze capacitatea sa de a produce loturi constante.
- (15) De asemenea, autoritățile competente ar trebui să fie abilitate să interzică utilizarea unui produs medicamentos veterinar imunologic dacă reacția imunologică a animalului tratat interferează cu un program național sau comunitar pentru diagnosticarea, eradicarea și controlul bolilor animale.
- (16) În primul rând, este de dorit să se prezinte utilizatorilor produselor medicamentoase homeopatice indicații foarte clare cu privire la caracterul homeopatic al acestora și să se ofere garanții suficiente cu privire la calitatea și siguranța acestora.
- (17) Normele referitoare la fabricarea, controlul și inspecția produselor medicamentoase veterinare homeopatice trebuie să fie armonizate, pentru a permite circulația produselor medicamentoase sigure și de bună calitate în întreaga Comunitate.
- (18) Având în vedere caracteristicile specifice ale produselor medicamentoase veterinare homeopatice menționate, de exemplu, concentrația foarte mică de principii active din conținutul acestora și dificultatea aplicării metodelor statistice convenționale în studiile clinice ale acestora, este de dorit să se prevadă o procedură de înregistrare simplificată, specială pentru produsele medicamentoase homeopatice tradiționale, care sunt introduse pe piață fără indicații terapeutice, într-o formă farmaceutică și la un dozaj care să nu prezinte riscuri pentru animale.
- (19) Se recomandă ca, în cazul produselor medicamentoase veterinare homeopatice, introduse pe piață cu indicații terapeutice sau sub o formă care ar putea prezenta riscuri ce trebuie să fie compensate de efectul terapeutic dorit, să se aplice normele obișnuite de reglementare a autorizației de introducere pe piață a produselor medicamentoase veterinare. Statele membre ar trebui să poată aplica norme speciale, pentru evaluarea rezultatelor testelor și studiilor clinice ce au drept scop stabilirea siguranței și eficacității acestor produse medicamentoase pentru animale de casă și specii exotice, cu condiția să notifice aceste norme Comisiei.
- (20) Pentru o protecție mai bună a sănătății umane și a animalelor și pentru evitarea suprapunerii inutile a eforturilor depuse în cursul examinării unei cereri de autorizație a introducerii pe piață, statele membre ar trebui să elaboreze, în mod sistematic, rapoarte de evaluare pentru fiecare produs medicamentos veterinar autorizat de acestea și să facă schimb de rapoarte la cerere. În afară de aceasta, un stat membru ar trebui să aibă posibilitatea de a suspenda examinarea unei cereri de autorizare a introducerii pe piață a unui produs medicamentos veterinar, care este cercetat în acel moment în alt stat membru, în vederea recunoașterii deciziei la care ajunge statul membru respectiv.
- (21) Pentru a facilita circulația produselor medicamentoase veterinare și a preveni repetarea controalelor dintr-un stat

- membru în altul, în cazul produselor medicamentoase veterinare ar trebui să se aplice condiții minime privind fabricația în țările terțe și importurile din acestea, precum și acordarea autorizațiilor aferente acestora.
- (22) Calitatea produselor medicamentoase veterinare fabricate în Comunitate ar trebui garantată prin impunerea respectării principiilor bunelor practici de fabricație pentru produse medicamentoase, indiferent de destinația finală a produselor medicamentoase.
- (23) De asemenea, ar trebui adoptate măsuri pentru a garanta că distribuitorii de produse medicamentoase veterinare sunt autorizați de statele membre și păstrează o evidență adecvată.
- (24) Standardele și protocoalele referitoare la efectuarea de studii și teste ale produselor medicamentoase veterinare sunt un mijloc eficient pentru controlul produselor respective și, prin urmare, pentru protecția sănătății publice, care poate facilita deplasarea acestor produse prin stabilirea de norme uniforme pentru studii și elaborarea de dosare, permițând autorităților competente să adopte decizii pe baza unor studii uniforme și prin trimitere la criteriile uniforme, contribuind astfel la prevenirea diferențelor de evaluare.
- (25) Este recomandabilă stipularea mai precisă a cazurilor în care nu este necesară prezentarea rezultatelor testelor farmacologice și toxicologice sau ale studiilor clinice în vederea obținerii autorizației pentru un produs medicamentos veterinar care este similar în esență cu un produs inovator, având grijă, în același timp, ca formele inovatoare să nu fie dezavantajate. Cu toate acestea, există considerente de politică publică împotriva realizării de testări repetate pe animale fără o cauză precumpănitoare.
- (26) După instituirea pieței interne, se poate renunța la controalele specifice pentru garantarea calității produselor medicamentoase veterinare importate din țări terțe numai dacă au fost luate măsuri corespunzătoare de către Comunitate pentru asigurarea efectuării controalelor necesare în țara exportatoare.
- (27) Pentru a garanta permanent siguranța de utilizare a produselor medicamentoase veterinare, este necesar să se asigure adaptarea continuă a sistemelor comunitare de farmacovigilență, astfel încât să se țină seama de progresul științific și tehnic.
- (28) Pentru protecția sănătății publice, ar trebui colectate și evaluate datele relevante privind efectele adverse la oameni legate de utilizarea produselor medicamentoase veterinare.
- (29) Sistemele de farmacovigilență ar trebui să ia în considerare datele disponibile privind lipsa eficacității.
- (30) Pe lângă aceasta, colectarea de informații privind reacțiile adverse datorate utilizării fără respectarea indicațiilor, investigațiile privind valabilitatea perioadei de așteptare și posibilele probleme de mediu ar putea contribui la îmbunătățirea monitorizării cu regularitate a bunei utilizări a produselor medicamentoase veterinare.
- (31) Este necesar să se țină seama de schimbările care apar în urma armonizării internaționale a definițiilor, terminologiei și a evoluțiilor tehnologice în domeniul farmacovigilenței.
- (32) Utilizarea tot mai largă a mijloacelor electronice de comunicare a informațiilor privind reacțiile adverse la produsele medicamentoase veterinare introduse pe piață în Comunitate urmărește să permită crearea unui punct unic de raportare a reacțiilor adverse, garantând în același timp că aceste informații sunt comunicate autorităților competente din toate statele membre.
- (33) Este în interesul Comunității să asigure că sistemele de farmacovigilență veterinară pentru produsele medicamentoase autorizate la nivel central corespund cu cele pentru produsele medicamentoase autorizate prin alte proceduri.
- (34) Titularii de autorizații de introducere pe piață ar trebui să răspundă practic de farmacovigilența constantă pentru produsele medicamentoase veterinare pe care le introduc pe piață.
- (35) Se recomandă adoptarea măsurilor necesare pentru aplicarea prezentei directive, conform Deciziei 1999/468/CE a Consiliului din 28 iunie 1999 de stabilire a procedurilor pentru îndeplinirea competențelor de executare conferite Comisiei ⁽¹⁾.
- (36) Pentru a îmbunătăți protecția sănătății publice, este necesar să se specifice că produsele alimentare pentru consum uman nu pot proveni de la animale care au fost utilizate la studii clinice pentru produse medicamentoase veterinare decât dacă a fost stabilită o limită maximă a reziduurilor pentru reziduurile produsului medicamentos veterinar în cauză în conformitate cu dispozițiile din Regulamentul (CEE) nr. 2377/90 al Consiliului din 26 iunie 1990 de instituire a unei proceduri comunitare pentru stabilirea limitelor maxime ale reziduurilor de produse medicamentoase veterinare în produse alimentare de origine animală ⁽²⁾.
- (37) Se recomandă împuternicirea Comisiei pentru adoptarea modificărilor necesare pentru a adapta anexa I la progresul științific și tehnic.

⁽¹⁾ JO L 184, 17.7.1999, p. 23.

⁽²⁾ JO L 224, 18.8.1990, p. 1. Regulament, astfel cum a fost modificat ultima dată prin Regulamentul (CE) nr. 1274/2001 al Comisiei (JO L 175, 28.6.2001, p. 14).

(38) Se recomandă ca prezenta directivă să nu aducă atingere obligațiilor statelor membre cu privire la termenele stabilite pentru transpunerea directivelor stabilite în anexa II partea B,

— chimică, de exemplu,
elemente, materiale chimice existente în natură și produse chimice obținute prin modificare chimică sau sinteză.

ADOPTĂ PREZENTA DIRECTIVĂ:

TITLUL I

DEFINIȚII

Articolul 1

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

1. *Prodot medicamentos brevetat:*

Orice produs medicamentos gata preparat, introdus pe piață sub o denumire specială și într-un ambalaj special.

2. *Prodot medicamentos veterinar:*

Orice substanță sau combinație de substanțe prezentată pentru tratarea sau prevenirea bolilor animalelor.

Orice substanță sau combinație de substanțe care se poate administra animalelor, în vederea stabilirii unui diagnostic medical sau pentru refacerea, corectarea sau modificarea funcțiilor fiziologice la animale se consideră, de asemenea, produs medicamentos veterinar.

3. *Prodot medicamentos veterinar prefabricat:*

Orice produs medicamentos veterinar preparat în prealabil, care nu corespunde definiției produselor medicamentoase brevetate și care se introduce pe piață într-o formă farmaceutică ce poate fi utilizată fără alte prelucrări.

4. *Substanță:*

Orice materie, indiferent de origine, care poate fi:

- umană, de exemplu,
sânge uman sau produse din sânge uman;
- animală, de exemplu,
microorganisme, animale întregi, părți din organe, secreții animale, toxine, extracte, produse din sânge;
- vegetală, de exemplu,
microorganisme, plante, părți din plante, secreții vegetale, extracte;

5. *Preamestec pentru furaje cu conținut medicamentos:*

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

6. *Furaje cu conținut medicamentos:*

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

7. *Prodot medicamentos veterinar imunologic:*

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

8. *Prodot medicamentos veterinar homeopatic:*

Orice produs medicamentos veterinar preparat din produse, substanțe sau compoziții, numite materii prime homeopatice, conform unei proceduri homeopatice de obținere descrise în Farmacopeea europeană sau, în absența acesteia, conform farmacopeilor utilizate în prezent, în mod oficial, în statele membre.

Un produs medicamentos veterinar homeopatic poate să conțină și mai multe principii.

9. *Perioadă de așteptare:*

Perioada necesară dintre ultima administrare a produsului medicamentos veterinar la animale, în condiții normale de utilizare, și obținerea de alimente din aceste animale, pentru a garanta că aceste alimente nu conțin reziduuri în cantități care depășesc limitele maxime stabilite prin aplicarea Regulamentului (CEE) nr. 2377/90.

10. *Reacție adversă:*

O reacție nocivă și neintenționată, care apare la doze utilizate în mod normal la animale pentru profilaxia, diagnosticarea sau tratarea unei boli sau pentru modificarea unei funcții fiziologice.

11. *Reacție adversă umană:*

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

12. *Reacție adversă gravă:*

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

13. *Reacție adversă neprevăzută:*

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

14. *Rapoarte periodice actualizate referitoare la siguranță:*

Rapoartele periodice care cuprind informațiile înregistrate menționate la articolul 75.

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

Un studiu farmacoepidemiologic sau un studiu clinic realizat conform condițiilor din autorizația de introducere pe piață, efectuat în scopul identificării și investigării gradului de pericol pentru siguranță aferent unui produs medicamentos veterinar autorizat.

16. *Utilizare fără respectarea indicațiilor:*

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

17. *Comerțul angro cu produse medicamentoase veterinare:*

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

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

18. *Agenția:*

Agenția europeană pentru evaluarea produselor medicamentoase, instituită prin Regulamentul (CEE) nr. 2309/93.

19. *Risc pentru sănătatea umană sau animală sau pentru mediu:*

Orice risc legat de calitatea, siguranța și eficacitatea produsului medicamentos veterinar.

TITLUL II

DOMENIUL DE APLICARE

Articolul 2

Dispozițiile din prezenta directivă se aplică produselor medicamentoase veterinare destinate introducerii pe piață, *inter alia*, sub formă de produse medicamentoase, produse medicamentoase veterinare prefabricate sau preamestecuri pentru furaje cu conținut medicamentos.

Articolul 3

Prezenta directivă nu se aplică:

1. Furajelor cu conținut medicamentos, astfel cum sunt definite de Directiva 90/167/CEE a Consiliului din 26 martie 1990 de stabilire a condițiilor care reglementează prepararea, introducerea pe piață și utilizarea furajelor cu conținut medicamentos în Comunitate ⁽¹⁾;

Cu toate acestea, furajele cu conținut medicamentos pot fi preparate numai din preamestecuri care au fost autorizate în conformitate cu prezenta directivă;

2. Produselor medicamentoase veterinare imunologice inactivate care sunt fabricate din agenți patogeni și antigeni obținuți de la un animal sau de la animale din același șeptel și care sunt utilizate pentru tratarea animalului respectiv, sau a animalelor din șeptelul respectiv, în aceeași localitate;
3. Produselor medicamentoase preparate într-o farmacie după o prescripție medicală pentru un anumit animal (cunoscute în general ca „formule magistrale”);
4. Produselor medicamentoase preparate într-o farmacie după prescripțiile dintr-o farmacopee și destinate distribuției directe către utilizatorul final (cunoscute în general ca „formule oficiale”);
5. Produselor medicamentoase veterinare pe bază de izotopi radioactivi;
6. Aditivilor care fac parte din domeniul de aplicare al Directivei 70/524/CEE a Consiliului din 23 noiembrie 1970 privind aditivii din furaje ⁽²⁾, dacă aceștia sunt încorporați în furajele pentru animale sau în furajele complementare pentru animale în conformitate cu Directiva susmenționată;

Cu toate acestea, la aplicarea articolului 10 alineatul (1) litera (c) și articolului 10 alineatul (2) Statele membre pot să ia în considerare produsele medicamentoase menționate la punctele 3 și 4 din primul paragraf.

Articolul 4

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

⁽¹⁾ JO L 92, 7.4.1990, p. 42.

⁽²⁾ JO L 270, 14.12.1970, p. 1. Directivă, astfel cum a fost modificată ultima dată prin Regulamentul (CE) nr. 45/1999 al Comisiei (JO L 6, 12.1.1999, p. 3).

(2) Statele membre pot permite, pe teritoriul lor, derogări de la dispozițiile din articolele 5, 7 și 8 cu privire la produsele medicamentoase veterinare destinate exclusive peștilor de acvariu, păsărilor de colivie, porumbeilor călători, animalelor de terariu și rozătoarelor de mici dimensiuni, cu condiția ca aceste produse să nu conțină substanțe a căror utilizare necesită control veterinar și ca toate măsurile posibile să fie luate în prealabil pentru a preveni utilizarea neautorizată a produselor pentru alte animale.

TITLUL III

INTRODUCEREA PE PIAȚĂ

CAPITOLUL 1

Autorizația de introducere pe piață

Articolul 5

Nici un produs medicamentos veterinar nu poate fi introdus pe piața unui stat membru dacă autoritățile competente din statul membru respectiv nu au emis o autorizație de comercializare, în conformitate cu prezenta directivă, sau dacă nu a fost acordată o autorizație de introducere pe piață conform Regulamentului (CEE) nr. 2309/93.

Articolul 6

Pentru ca un produs medicamentos veterinar să poată face obiectul unei autorizații de introducere pe piață în vederea administrării acestuia la animale folosite ca surse de alimente, substanțele active pe care acesta le conține trebuie să figureze în anexa I, II sau III din Regulamentul (CEE) nr. 2377/90.

Articolul 7

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

Articolul 8

În eventualitatea unor maladii epidemice grave, statele membre pot permite provizoriu utilizarea produselor medicamentoase veterinare imunologice fără autorizație de introducere pe piață, în absența unui produs medicamentos adecvat și după informarea Comisiei cu privire la condițiile detaliate ale utilizării.

Articolul 9

Nici un produs medicamentos veterinar nu poate fi administrat animalelor dacă nu a fost emisă autorizația de introducere pe piață, cu excepția testelor pentru produse medicamentoase veterinare menționate la articolul 12 alineatul (3) litera (j) care au fost acceptate de autoritățile naționale competente, în urma notificării sau autorizării, în conformitate cu normele naționale în vigoare.

Articolul 10

(1) În cazurile în care pentru o afecțiune nu există un produs medicamentos autorizat, statele membre pot, în mod excepțional, în special pentru a evita cauzarea unei suferințe inacceptabile animalelor în cauză, să permită administrarea, de către un veterinar sau sub responsabilitatea personală directă a acestuia, la un animal sau la un număr redus de animale dintr-un anumit șeptel:

(a) a unui produs medicamentos veterinar autorizat în statul membru în cauză în temeiul prezentei directive sau în temeiul Regulamentului (CEE) nr. 2309/93 pentru a fi utilizat la o altă specie de animale sau pentru o altă afecțiune la aceeași specie sau

(b) dacă nu există produsul menționat la litera (a), a unui produs medicamentos autorizat pentru a fi utilizat în statul membru în cauză la oameni în conformitate cu Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la produsele medicamentoase de uz uman⁽¹⁾ sau în conformitate cu Regulamentul (CEE) nr. 2309/93 sau

(c) dacă nu există produsul menționat la litera (b) și în limitele stabilite de legislația statului membru în cauză, a unui produs medicamentos veterinar preparat extemporaneu de o persoană autorizată în acest sens conform legislației naționale în conformitate cu condițiile unei prescripții veterinare.

În sensul prezentului alineat, sintagma „un animal sau un număr redus de animale dintr-un anumit șeptel” include și animalele de casă și este interpretată într-un mod mai flexibil pentru speciile de animale de dimensiuni mici sau exotice care nu sunt folosite ca surse de alimente.

(2) Dispozițiile de la alineatul (1) se aplică cu condiția ca produsul medicamentos, dacă este administrat animalelor folosite ca surse de alimente, să conțină numai substanțe care se găsesc într-un produs medicamentos veterinar autorizat pentru aceste animale în statul membru în cauză și ca, în cazul animalelor folosite ca surse de alimente, veterinarul responsabil să specifice o perioadă de așteptare adecvată.

Dacă produsul medicamentos utilizat nu indică o perioadă de așteptare pentru specia în cauză, perioada de așteptare va fi de cel puțin:

7 zile ouă,

7 zile lapte,

28 zile carne provenind de la păsări de curte și mamifere, inclusiv grăsime și organe comestibile,

500 grade zile carne provenind de la pești.

⁽¹⁾ JO L 311, 28.11.2001, p. 67.

În ceea ce privește produsele medicamentoase veterinare homeopatice în care nivelul principiilor active este egal sau mai mic decât o parte la milion, perioada de așteptare menționată în primul și al doilea paragraf se reduce la zero.

Articolul 11

Când un veterinar aplică dispozițiile din articolul 10, acesta păstrează o evidență adecvată privind data examinării animalelor, detalii despre proprietar, numărul de animale tratate, diagnosticul, produsele medicamentoase prescrise, dozele administrate, durata tratamentului și perioadele de așteptare recomandate și pune această evidență la dispoziția autorităților competente în vederea inspecției pe o perioadă de cel puțin trei ani. Această cerință poate fi extinsă de către statele membre și la animalele care nu sunt folosite ca surse de alimente.

Articolul 12

(1) În scopul obținerii unei autorizații de introducere pe piață a unui produs medicamentos veterinar, alta decât în conformitate cu procedura stabilită de Regulamentul (CEE) nr. 2309/93, se depune o cerere la autoritatea competentă a statului membru în cauză.

(2) O autorizație de introducere pe piață se poate acorda numai unui solicitant stabilit în Comunitate.

(3) Cererea este însoțită de următoarele date și documente, prezentate conform anexei I:

- (a) numele sau numele de firmă și domiciliul permanent sau sediul înregistrat al firmei persoanei responsabile de introducerea pe piață produsului și, dacă acesta diferă, ale producătorului sau producătorilor implicați precum și ale locurilor de fabricare;
- (b) numele produsului medicamentos veterinar (denumirea comercială, denumirea nebrețată, cu sau fără marca comercială, sau numele producătorului sau denumirea științifică sau formula, cu sau fără marca comercială, sau numele producătorului);
- (c) date calitative și cantitative ale tuturor componentelor produsului medicamentos veterinar, utilizând terminologia obișnuită, dar fără formule chimice empirice, cu menționarea denumirii internaționale nebrețate, recomandate de către Organizația Mondială a Sănătății, dacă există o asemenea denumire;
- (d) descrierea metodei de fabricație;
- (e) indicații terapeutice, contraindicații și reacții adverse;
- (f) dozele pentru diferitele specii de animale cărora le este destinat produsul medicamentos veterinar, forma sa farmaceutică, metoda și calea de administrare și durata de depozitare propusă;

(g) după caz, explicații cu privire la măsurile de precauție și de siguranță care trebuie luate la păstrarea produsului medicamentos, la administrarea acestuia la animale și la eliminarea deșeurilor, împreună cu indicarea posibilelor riscuri pe care produsul medicamentos le prezintă pentru mediul înconjurător și pentru sănătatea oamenilor, a animalelor și a plantelor;

(h) indicarea perioadei de așteptare. După caz, solicitantul propune și justifică un nivel de toleranță pentru reziduurile care pot fi acceptate în alimente fără nici un risc pentru consumator, alături de metodele de analiză de rutină care ar putea fi utilizate de autoritățile competente pentru depistarea reziduurilor;

(i) descrierea metodelor de control utilizate de către producător (analiza cantitativă și calitativă a componentelor și a produsului finit, testele specifice, de exemplu, testele de sterilitate, analizele pentru determinarea prezenței substanțelor pirogene, a prezenței metalelor grele, testele de stabilitate, testele biologice și de toxicitate, testele realizate pe produse intermediare);

(j) rezultatele:

— analizelor fizico-chimice, biologice sau microbiologice;

— testelor toxicologice și farmacologice;

— studiilor clinice;

(k) o scurtă descriere, în conformitate cu articolul 14, a caracteristicilor produsului, una sau mai multe mostre sau machete ale produsului medicamentos veterinar și ale prospectului însoțitor;

(l) un document care să ateste că producătorul este autorizat să producă produse medicamentoase veterinare în țara sa;

(m) copiile tuturor autorizațiilor obținute, într-un alt stat membru sau într-o țară terță, pentru introducerea pe piață a produsului medicamentos veterinar în cauză, împreună cu o listă a statelor membre în care se află în curs de examinare o cerere pentru autorizație, prezentată conform prezentei directive. Copii ale rezumatului caracteristicilor produsului propuse de solicitant în conformitate cu articolul 14 sau aprobate de autoritatea competentă a statului membru în conformitate cu articolul 25, precum și copii ale prospectului propus, detalii cu privire la orice decizie de a refuza autorizația, adoptată fie în Comunitate, fie într-o țară terță, precum și la motivele pentru această decizie.

Aceste informații se actualizează cu regularitate;

(n) în cazul produselor medicamentoase care conțin substanțe active noi care nu sunt menționate în anexa I, II sau III la Regulamentul (CEE) nr. 2377/90, o copie a documentelor prezentate Comisiei în conformitate cu anexa V din regulamentul menționat.

Articolul 13

(1) Prin derogare de la litera (j) din articolul 12 alineatul (3), și fără să aducă atingere legislației privind protecția proprietății industriale și comerciale:

(a) solicitantul nu trebuie să prezinte rezultatele testelor toxicologice și farmacologice și ale studiilor clinice, dacă poate demonstra următoarele:

- (i) fie că produsul medicamentos veterinar este similar în fond cu un produs medicamentos veterinar autorizat în statul membru în care se prezintă cererea și că titularul autorizației de introducere pe piață a fost de acord cu utilizarea datelor toxicologice, farmacologice și/sau clinice, conținute în dosarul produsului medicamentos veterinar originar, în scopul examinării cererii în discuție;
 - (ii) fie că pentru elementul sau elementele componente ale produsului medicamentos veterinar există o utilizare medicală bine stabilită, cu o eficacitate recunoscută și un grad acceptabil de siguranță, fapt susținut de trimiteri detaliate la literatura de specialitate;
 - (iii) fie că produsul medicamentos veterinar este similar în fond cu un produs medicamentos care a fost autorizat în Comunitate, în conformitate cu dispozițiile comunitare în vigoare, pentru o perioadă de cel puțin șase ani, și care este introdus pe piață în statul membru în care se prezintă cererea; perioada menționată se prelungește la 10 ani pentru produsele medicamentoase obținute prin tehnologii superioare, care sunt autorizate conform procedurii stabilite la articolul 2 alineatul (5) din Directiva 87/22/CEE a Consiliului⁽¹⁾. În plus, un stat membru poate prelungi, de asemenea, perioada menționată la 10 ani printr-o decizie unică, decizie care să reglementeze toate produsele medicamentoase introduse pe piață pe teritoriul acestuia, dacă statul membru respectiv consideră că acest lucru este necesar în interesul sănătății publice. Statele membre sunt libere să nu aplice perioada de șase ani după data expirării unui brevet care protejează produsul medicamentos originar;
- (b) în cazul produselor medicamentoase veterinare noi ce conțin componente cunoscute, dar care până în prezent nu au fost utilizate în combinație pentru scopuri terapeutice, trebuie prezentate rezultatele testelor toxicologice și farmacologice și ale studiilor clinice referitoare la această combinație, dar nu este necesară prezentarea datelor referitoare la fiecare componentă în parte.

(2) În mod similar, se aplică anexa I dacă se prezintă trimiteri la datele publicate, conform alineatul (1) litera (a) punctul (ii).

Articolul 14

Rezumatul caracteristicilor produsului conține următoarele informații:

1. Denumirea produselor medicamentoase veterinare;
2. Compoziția calitativă și cantitativă cu privire la substanțele active și componentele excipientului, date esențiale pentru administrarea corespunzătoare a produsului medicamentos; denumirile internaționale ne brevetate recomandate de către Organizația Mondială a Sănătății, dacă aceste denumiri există, sau, în absența lor, denumirea ne brevetată obișnuită sau descrierea chimică;
3. Prezentarea farmaceutică;
4. Proprietățile farmacologice și, în măsura în care informațiile sunt utile în sens terapeutic, date farmacocinetice;
5. Date clinice;
 - 5.1. speciile țintă,
 - 5.2. indicații de utilizare, specificând speciile țintă,
 - 5.3. contraindicații,
 - 5.4. efecte nedorite (frecvența și gravitatea),
 - 5.5. precauții speciale pentru utilizare,
 - 5.6. utilizarea în timpul sarcinii și alăptării,
 - 5.7. interacțiunea cu alte produse medicamentoase și alte forme de interacțiune,
 - 5.8. posologia și modul de administrare,
 - 5.9. supradozarea (simptome, proceduri pentru situații de urgență, antidoturi) (după caz),
 - 5.10. avertismente speciale pentru fiecare specie țintă,
 - 5.11. perioadele de așteptare,
 - 5.12. precauții speciale care trebuie luate de către persoana care administrează produsul medicamentos animalelor;
6. Date farmaceutice:
 - 6.1 incompatibilități majore,
 - 6.2 termenul de valabilitate, dacă este necesar, după reconstituirea produsului medicamentos sau după prima deschidere a recipientului,
 - 6.3 precauții speciale pentru depozitare,
 - 6.4 natura și conținutul recipientului,
 - 6.5 precauții speciale pentru îndepărtarea produselor medicamentoase neutilizate sau a deșeurilor, după caz;
7. Numele sau numele firmei și adresa sau sediul înregistrat al titularului autorizației.

⁽¹⁾ JO L 15, 17.1.1987, p. 38. Directivă abrogată de Directiva 93/41/CEE (JO L 214, 24.8.1993, p. 40).

Articolul 15

(1) Statele membre adoptă toate dispozițiile necesare pentru a garanta că documentele și datele enumerate la articolul 12 alineatul (3) literele (h), (i), (j) și articolul 13 alineatul (1) sunt redactate de specialiști cu calificările tehnice sau profesionale necesare înainte de a fi prezentate autorităților competente.

Documentele și datele respective sunt semnate de către specialiștii în cauză.

(2) În funcție de calificările lor, rolul specialiștilor este după cum urmează:

(a) să efectueze activitățile care se încadrează în disciplinele lor (analiză, farmacologie și științe experimentale similare, studii clinice) și să realizeze descrierea obiectivă a rezultatelor obținute, atât din punct de vedere calitativ, cât și din punct de vedere cantitativ;

(b) să-și descrie constatările în conformitate cu dispozițiile din anexa I și, în special, să precizeze:

(i) în cazul chimiștilor analiști, dacă produsul medicamentos este conform cu compoziția declarată, oferind toate motivele cu privire la metodele de control care trebuie utilizate de către producător;

(ii) în cazul farmacologilor și a specialiștilor cu calificări adecvate:

— toxicitatea produsului medicamentos și proprietățile farmacologice observate;

— dacă, după administrarea unui produs medicamentos veterinar în condiții normale de utilizare și respectarea perioadei de așteptare recomandate, alimentele obținute de la animalele tratate conțin reziduuri care ar putea constitui un pericol pentru sănătatea consumatorului;

(iii) în cazul clinicienilor, dacă au constatat la animalele tratate cu produsul medicamentos respectiv efecte corespunzătoare informațiilor furnizate de producător în temeiul articolului 12 și a articolului 13 alineatul (1), dacă produsul medicamentos este bine tolerat, ce doză recomandă ei și care sunt contraindicațiile și reacțiile adverse, după caz;

(c) să ofere motive pentru utilizarea trimerilor la informațiile publicate menționate la articolul 13 alineatul (1) litera (a) punctul (ii).

(3) Rapoartele detaliate ale specialiștilor fac parte din documentația pe care solicitantul o depune la autoritățile competente. La fiecare raport se anexează un scurt *curriculum vitae* al specialistului.

CAPITOLUL 2

Dispoziții speciale aplicabile produselor medicamentoase veterinare homeopatice

Articolul 16

(1) Statele membre garantează că produse medicamentoase veterinare homeopatice produse și introduse pe piață în interiorul Comunității sunt înregistrate sau autorizate în conformitate cu dispozițiile din articolul 17 alineatele (1) și (2) și articolele 18 și 19. Fiecare stat membru ia în considerare înregistrările și autorizațiile acordate, anterior, de un alt stat membru.

(2) Un stat membru poate să nu recurgă la stabilirea unei proceduri de înregistrare simplificate, speciale pentru produsele medicamentoase veterinare homeopatice menționate la articolul 17 alineatele (1) și (2). Un stat membru care aplică această dispoziție informează Comisia cu privire la aceasta. Statul membru în cauză permite, până la 31 decembrie 1995 cel târziu, utilizarea pe teritoriul său a produselor medicamentoase veterinare homeopatice înregistrate de alte state membre în conformitate cu articolul 17 alineatele (1) și (2) și articolul 18.

Articolul 17

(1) Numai produsele medicamentoase veterinare homeopatice care satisfac toate condițiile următoare pot face obiectul unei autorizații prin intermediul unei proceduri de înregistrare simplificate, speciale:

— sunt destinate administrării la animale de casă sau specii exotice care nu sunt folosite ca surse de alimente;

— sunt administrate pe o cale descrisă în Farmacopeea europeană sau, în absența acesteia, în farmacopeile utilizate în prezent în mod oficial în statele membre;

— nu apar indicații terapeutice specifice pe eticheta produsului medicamentos veterinar sau în alte informații referitoare la acesta;

— gradul de diluție este suficient pentru a garanta siguranță produsului medicamentos; în special, concentrația principiului activ din produsul medicamentos nu poate nici să depășească o parte per 10 000 părți de tinctură primară și nici 1/100 din doza minimă utilizată în alopatie pentru un produs alopat pentru care este obligatorie prezentarea unei prescripții veterinare.

În momentul înregistrării, statele membre stabilesc clasificarea pentru eliberarea produsului medicamentos.

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

(3) Pentru produsele medicamentoase veterinare homeopatice înregistrate conform alineatul (1) din prezentul articol sau, după caz, admise conform articolului 16 alineatul (2), nu este necesară prezentarea dovezii eficacității terapeutice.

Articolul 18

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

- denumirea științifică sau altă denumire, prevăzută într-o farmacopee, a materiei prime sau materiilor prime homeopatice, împreună cu precizarea diferitelor căi de administrare, a formelor farmaceutice și a gradului de diluție ce urmează a fi înregistrat;
- dosarul cu descrierea modului de obținere și control ale materiei prime sau ale materiilor prime și justificarea naturii homeopate a acesteia/acestora, pe baza unei bibliografii adecvate; în cazul produselor medicamentoase veterinare homeopatice care conțin substanțe biologice, o descriere a măsurilor adoptate pentru a garanta absența agenților patogeni;
- dosarul de fabricație și control pentru fiecare formă farmaceutică și o descriere a metodei de diluție și potențare;
- autorizația de fabricație a produselor medicamentoase în cauză;
- copiile înregistrărilor și autorizațiilor obținute pentru aceleași produse medicamentoase în alte state membre;
- una sau mai multe mostre sau machete ale ambalajului exterior și ambalajului direct pentru produsele medicamentoase ce urmează să fie înregistrate;
- date referitoare la stabilitatea produsului medicamentos.

Articolul 19

(1) Produsele medicamentoase veterinare homeopatice altele decât cele menționate la articolul 17 alineatul (1) sunt autorizate în conformitate cu dispozițiile din articolele 12-15 și capitolul 3.

(2) Un stat membru poate introduce sau menține pe teritoriul său norme speciale pentru studiile farmacologice și toxicologice și pentru testele clinice privind produsele medicamentoase veterinare homeopatice destinate animalelor de casă și speciilor exotice care nu sunt folosite ca surse de alimente, altele decât cele menționate la articolul 17 alineatul (1), în conformitate cu principiile și caracteristicile homeopatiei practicate în respectivul stat membru.

În acest caz, statul membru în cauză informează Comisia cu privire la normele speciale în vigoare.

Articolul 20

Prezentul capitol nu se aplică produselor medicamentoase veterinare homeopatice imunologice.

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

CAPITOLUL 3

Procedura pentru autorizația de introducere pe piață

Articolul 21

(1) Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a asigura finalizarea procedurii pentru acordarea unei autorizații de introducere pe piață a unui produs medicamentos veterinar în termen de 210 zile de la prezentarea unei cereri valabile.

(2) Dacă un stat membru constată că o cerere de autorizație prezentată pentru un produs medicamentos veterinar este deja în curs de examinare în alt stat membru, statul membru în cauză poate decide suspendarea examinării amânunțite a cererii, pentru a aștepta raportul de evaluare elaborat de celălalt stat membru, conform articolului 25 alineatul (4).

Statul membru în cauză informează celălalt stat membru și solicitantul cu privire la decizia sa de suspendare a examinării amânunțite a cererii în discuție. Imediat după definitivarea examinării cererii și după ce a luat o decizie, celălalt stat membru transmite statului membru în cauză o copie a raportului său de evaluare.

Articolul 22

Dacă un stat membru este informat, în conformitate cu articolul 12 alineatul (3) litera (m), că un alt stat membru a autorizat un produs medicamentos veterinar care face obiectul unei cereri de autorizare în statul membru în cauză, acest stat membru solicită, de îndată, autorităților statului membru care a acordat autorizația prezentarea raportului de evaluare menționat la articolul 25 alineatul (4).

În termen de 90 de zile de la primirea raportului de evaluare, statul membru în cauză fie recunoaște decizia primului stat membru și rezumatul caracteristicilor produsului aprobat de acesta din urmă fie, dacă are motive să considere că autorizarea produsului medicamentos veterinar în cauză poate prezenta un risc pentru sănătatea oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu, aplică procedurile stabilite la articolele 33-38.

Articolul 23

Pentru a examina cererea depusă în temeiul articolului 12 și a articolului 13 alineatul (1), autoritățile competente ale statelor membre:

1. verifică dacă documentația depusă în sprijinul cererii este conformă cu articolul 12 și articolul 13 alineatul (1) și, pe baza rapoartelor redactate de specialiști în temeiul articolului 15 alineatele (2) și (3), stabilesc dacă sunt îndeplinite condițiile pentru emiterea autorizației de introducere pe piață;
2. pot să prezinte produsul medicamentos, materiile prime ale acestuia și, dacă este necesar, produsele intermediare ale acestuia sau alte materiale componente, pentru a fi analizate de către un laborator de stat sau de către un laborator desemnat în acest sens, pentru a se asigura că metodele de control utilizate de către producător și descrise în documentele care însoțesc cererea, conform articolului 12 alineatul (3) litera (i), sunt satisfăcătoare;
3. pot, dacă este necesar, să ceară solicitantului să furnizeze informații suplimentare cu privire la elementele enumerate la articolul 12 și articolul 13 alineatul (1). Dacă autoritățile competente recurg la această metodă, termenele stabilite la articolul 21 se prelungesc până la prezentarea informațiilor suplimentare solicitate. În mod similar, termenele menționate se suspendă pe perioada pe care solicitantul o are la dispoziție pentru a oferi explicații orale sau scrise;
4. pot cere solicitantului să prezinte substanțe în cantitățile necesare pentru a verifica metoda de detectare analitică propusă de solicitant în conformitate cu articolul 12 alineatul (3) litera (h) și să o aplice în controalele de rutină efectuate pentru a detecta prezența reziduurilor produselor medicamentoase veterinare în cauză.

Articolul 24

Statele membre iau măsurile necesare pentru a se asigura că:

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

Articolul 25

(1) La emiterea autorizației de introducere pe piață, autoritățile competente ale statului membru în cauză informează titularul cu privire la rezumatul caracteristicilor produsului aprobat prin aceasta.

(2) Autoritățile competente iau toate măsurile necesare pentru a asigura conformitatea informațiilor prezentate în rezumat cu cele acceptate la emiterea autorizației de introducere pe piață sau ulterior.

(3) Autoritățile competente prezintă agenției o copie a autorizației împreună cu rezumatul caracteristicilor produsului.

(4) Autoritățile competente întocmesc un raport de evaluare a dosarului, în care fac observații critice cu privire la rezultatele testelor analitice și farmacotoxicologice și ale studiilor clinice ale produsului medicamentos veterinar în cauză. Raportul de evaluare este actualizat atunci când devin disponibile noi informații, importante pentru evaluarea calității, siguranței sau eficacității produsului medicamentos veterinar în cauză.

Articolul 26

(1) Autorizația de introducere pe piață poate presupune obligația titularului de a indica pe recipient și/sau pe ambalajul exterior și pe prospect, dacă acesta este obligatoriu, alte date esențiale pentru siguranță sau protecția sănătății, inclusiv toate precauțiile speciale legate de utilizare și orice alte avertismente care rezultă din testele clinice și farmacologice prevăzute la articolul 12 alineatul (3) litera (j) și articolul 13 alineatul (1) sau din experiența dobândită pe parcursul utilizării produsului medicamentos veterinar după introducerea pe piață a acestuia.

(2) Autorizația mai poate presupune obligația de a include un marcator în produsul medicamentos veterinar.

(3) În situații excepționale, în urma consultării solicitantului, o autorizație poate fi acordată sub rezerva anumitor obligații specifice și sub rezerva reexaminării anuale, inclusiv:

- realizarea unor studii suplimentare după acordarea autorizației;
- notificarea reacțiilor adverse față de produsul medicamentos veterinar.

Aceste decizii excepționale pot fi adoptate numai din motive obiective și verificabile.

Articolul 27

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

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

(2) De asemenea, la cererea autorităților competente, titularul autorizației de introducere pe piață reexaminează metodele de detectare analitică prevăzute la articolul 12 alineatul (3) litera (h) și propune eventualele schimbări necesare pentru a lua în considerare progresul științific și tehnic.

(3) Titularul autorizației de introducere pe piață informează de îndată autoritățile competente cu privire la orice informație nouă care ar putea atrage după sine modificarea datelor și a documentelor menționate la articolul 12 și articolul 13 alineatul (1) sau a rezumatului aprobat al caracteristicilor produsului. În special, el informează de îndată autoritățile competente cu privire la orice interdicție sau restricție impusă de autoritățile competente din orice țară în care produsul medicamentos veterinar este introdus pe piață, precum și la orice efect advers grav neașteptat la animalele în cauză sau la oameni.

(4) Titularul autorizației de introducere pe piață are obligația de a ține evidența tuturor reacțiilor adverse observate la animale sau la oameni. Evidența astfel stabilită se păstrează cel puțin cinci ani și, la cerere, este pusă la dispoziția autorităților competente.

(5) Titularul autorizației de introducere pe piață informează de îndată autoritățile competente, în vederea autorizării, cu privire la orice modificare pe care intenționează să o aducă datelor și documentelor menționate la articolul 12 și articolul 13 alineatul (1).

Articolul 28

Autorizația este valabilă cinci ani și se poate reînnoi pentru termene de cinci ani, după depunerea unei cereri de către titularul acesteia, cu cel puțin trei luni înainte de data expirării, și după analizarea dosarului de actualizare a informațiilor prezentate anterior.

Articolul 29

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

Articolul 30

Autorizația de introducere pe piață este refuzată dacă în urma examinării documentelor și informațiilor enumerate la articolul 12 și articolul 13 alineatul (1) se stabilește că:

- (a) produsul medicamentos veterinar este dăunător în condițiile de utilizare declarate în momentul depunerii cererii pentru autorizare sau
- (b) nu are un efect terapeutic sau solicitantul nu a furnizat dovezi suficiente privind acest efect la specia de animale care urmează să fie tratată sau
- (c) compoziția sa calitativă sau cantitativă nu este cea declarată sau

(d) perioada de așteptare recomandată de solicitant nu este suficient de lungă pentru a garanta că alimentele obținute din animalele tratate nu conțin reziduuri care ar putea constitui un pericol pentru sănătatea consumatorului, sau este insuficient justificată sau

(e) produsul medicamentos veterinar este pus în vânzare în vederea unei utilizări interzise în temeiul altor dispoziții comunitare.

Cu toate acestea, până la adoptarea normelor comunitare, autoritățile competente pot refuza să acorde o autorizație pentru un produs medicamentos veterinar în cazurile în această măsură este necesară pentru protecția sănătății publice, a consumatorului sau a sănătății animalelor.

De asemenea, autorizația de introducere pe piață se refuză dacă documentele prezentate autorităților competente în sprijinul cererii nu sunt în conformitate cu articolul 12, articolul 13 alineatul (1) și articolul 15.

CAPITOLUL 4

Recunoașterea reciprocă a autorizațiilor

Articolul 31

(1) Pentru a facilita adoptarea deciziilor comune de către statele membre, cu privire la autorizarea produselor medicamentoase veterinare în temeiul unor criterii științifice de calitate, siguranță și eficacitate, și pentru a realiza astfel libera circulație a produselor medicamentoase veterinare în cadrul Comunității, prin prezenta decizie se instituie un Comitet pentru produse medicamentoase veterinare (denumit în continuare „comitet”). Comitetul face parte din agenție.

(2) În afară de celelalte responsabilități conferite acestuia de legislația comunitară, comitetul examinează toate problemele privind acordarea, modificarea, suspendarea sau retragerea autorizației de introducere pe piață care îi sunt prezentate în conformitate cu dispozițiile din prezenta directivă. De asemenea, el examinează orice problemă referitoare la testele pentru produsele medicamentoase veterinare.

(3) Comitetul își stabilește propriul regulament de procedură.

Articolul 32

(1) Înainte de prezentarea cererii pentru recunoașterea unei autorizații de introducere pe piață, titularul autorizației informează statul membru care a acordat autorizația ce face obiectul cererii (denumit în continuare „stat membru de referință”) cu privire la cererea ce urmează să fie făcută în conformitate cu prezenta directivă și îi notifică orice suplimentări la dosarul original; acest stat membru poate să-i ceară solicitantului să prezinte toate datele și documentele necesare pentru a putea verifica dacă dosarele prezentate sunt identice.

În afară de aceasta, titularul autorizației solicită statului membru de referință care a acordat autorizația inițială să elaboreze un

raport de evaluare cu privire la produsul medicamentos veterinar în cauză sau, dacă este necesar, să îl actualizeze. Statul membru în cauză îl pregătește în termen de 90 de zile de la primirea acestei solicitări.

La depunerea cererii conform alineatului (2), statul membru de referință care a acordat autorizația inițială prezintă statului membru sau statelor membre interesate de cerere un raport de evaluare.

(2) Pentru a obține, conform procedurii stabilite în prezentul capitol, recunoașterea autorizației de introducere pe piață emise de un stat membru în unul sau mai multe state membre, titularul autorizației prezintă o cerere autorităților competente ale statului membru sau statelor membre în cauză, împreună cu informațiile și datele menționate la articolul 12, articolul 13 alineatul (1), articolele 14 și 25. Acesta declară că dosarul este identic cu cel acceptat de către statul membru de referință sau indică orice adăugiri sau modificări ale acestuia. În cazul din urmă, solicitantul asigură că rezumatul caracteristicilor produsului, propus de acesta conform articolului 14, este identic cu cel acceptat de statul membru de referință, conform articolului 25. În plus, solicitantul asigură că toate dosarele prezentate în cadrul procedurii sunt identice.

(3) Titularul autorizației de introducere pe piață transmite agenției cererea, o informează cu privire la statele membre interesate și datele prezentării cererii și îi trimite o copie a autorizației acordate de statul membru de referință. Titularul autorizației trimite agenției, de asemenea, copii ale tuturor autorizațiilor acordate de celelalte state membre pentru produsul medicamentos veterinar în cauză și precizează dacă o cerere de autorizare se află în acel moment în curs de analiză într-un stat membru.

(4) Cu excepția situațiilor excepționale, prevăzute la articolul 33 alineatul (1), fiecare stat membru recunoaște autorizația de introducere pe piață acordată de statul membru de referință în termen de 90 de zile de la primirea cererii și a raportului de evaluare. Fiecare stat membru informează cu privire la aceasta statul membru de referință, celelalte state membre interesate de cerere, agenția și titularul autorizației de introducere a produsului pe piață.

Articolul 33

(1) Dacă un stat membru consideră că există motive pentru a considera că autorizația de introducere pe piață a produsului medicamentos veterinar în cauză poate prezenta un risc pentru sănătatea oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu, acesta informează de îndată solicitantul, statul membru de referință, celelalte state membre interesate de cerere și agenția. Statul membru precizează motivele în mod detaliat și indică măsurile care ar putea fi necesare pentru corectarea deficiențelor din cerere.

(2) Toate statele membre în cauză fac toate eforturile pentru a ajunge la un acord privind măsurile ce trebuie luate cu privire la cerere. Acestea oferă solicitantului posibilitatea de a-și prezenta punctul de vedere oral sau în scris. Cu toate acestea, dacă statele membre nu ajung la un acord în termenul menționat la

articolul 32 alineatul (4), acestea informează de îndată agenția în vederea sesizării comitetului pentru aplicarea procedurii stabilite la articolul 36.

(3) În termenul menționat la articolul 32 alineatul (4), statele membre în cauză prezintă comitetului o expunere detaliată a chestiunilor în privința cărora nu au reușit să ajungă la un acord și a motivelor dezacordului acestora. Solicitantul primește o copie a acestor informații.

(4) De îndată ce a fost informat cu privire la trimiterea la comitet a subiectului în cauză, solicitantul transmite de îndată comitetului o copie a informațiilor și datelor menționate la articolul 32 alineatul (2).

Articolul 34

Dacă pentru un anumit produs medicamentos veterinar au fost prezentate mai multe cereri de autorizație de introducere pe piață, conform articolului 12, articolului 13 alineatul (1) și articolului 14, și statele membre au adoptat decizii diferite cu privire la autorizarea produsului medicamentos veterinar în cauză sau suspendarea sau retragerea autorizației respective, un stat membru sau Comisia sau titularul autorizației de introducere pe piață pot sesiza comitetul cu privire la subiectul în cauză, pentru aplicarea procedurii stabilite la articolul 36.

Statul membru în cauză, titularul autorizației de introducere pe piață sau Comisia identifică în mod clar subiectul prezentat comitetului pentru examinare și, dacă este necesar, informează titularul cu privire la aceasta.

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

Articolul 35

Statele membre sau Comisia sau solicitantul sau titularul autorizației de introducere pe piață pot, în situații speciale în care sunt implicate interesele comunitare, să sesizeze comitetul cu privire la subiectul în cauză, pentru aplicarea procedurii prevăzute la articolul 36, înainte de a ajunge la o decizie privind solicitarea autorizației de introducere pe piață sau privind suspendarea sau retragerea unei autorizații sau cu privire la alte modificări ale condițiilor care ar putea fi necesare pentru autorizarea de introducere pe piață, ținând seama, în special, de informațiile adunate conform titlului VII.

Statul membru în cauză sau Comisia identifică în mod clar subiectul prezentat comitetului pentru examinare și informează titularul autorizației de introducere pe piață.

Statele membre și titularul autorizației de introducere pe piață transmit comitetului toate informațiile existente referitoare la subiectul în cauză.

Articolul 36

(1) Când se face trimitere la procedura descrisă în prezentul articol, comitetul analizează subiectul în cauză și își dă avizul întemeiat în termen de 90 de zile de la data la care a fost sesizat cu privire la subiectul în cauză.

Cu toate acestea, în cazurile prezentate comitetului în conformitate cu articolul 34 și 35, perioada menționată se poate prelungi cu 90 de zile.

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

(2) Pentru examinarea subiectului în discuție, comitetul poate numi pe unul din membrii acestuia în calitate de raportor. Comitetul mai poate numi specialiști independenți cu care să se consulte în anumite probleme. La numirea specialiștilor, comitetul stabilește sarcinile acestora și stabilește un termen final pentru îndeplinirea acestor sarcini.

(3) Pentru situațiile menționate la articolele 33 și 34, înainte de a-și da avizul, Comitetul îi oferă titularului autorizației de introducere pe piață posibilitatea de a prezenta explicații scrise sau orale.

Pentru situația menționată la articolul 35, titularului autorizației de introducere pe piață i se poate solicita să prezinte explicații orale sau scrise.

În cazul în care consideră acest lucru necesar, comitetul poate invita alte persoane să ofere informații cu privire la subiectul în discuție.

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

(4) Agenția informează de îndată titularul autorizației de introducere pe piață dacă avizul Comitetului este după cum urmează:

- cererea nu satisface criteriile pentru obținerea autorizației sau
- rezumatul caracteristicilor produsului propus de solicitant în conformitate cu articolul 14 ar trebui modificat sau
- autorizația ar trebui acordată, sub rezerva îndeplinirii condițiilor considerate esențiale pentru siguranța și utilizarea eficientă a produsului medicamentos veterinar, inclusiv farmacovigilența sau
- o autorizație de introducere pe piață ar trebui suspendată, modificată sau retrasă.

În termen de 15 zile de la primirea avizului, titularul autorizației de introducere pe piață poate notifica agenției, în scris, intenția sa de a contesta. În acest caz, acesta prezintă agenției motivele detaliate pentru contestare în termen de 60 de zile de la primirea avizului. În termen de 60 de zile de la primirea motivelor de contestare, comitetul analizează posibilitatea de revizuire a avizului său și concluziile rezultate în urma contestării se anexează la raportul de evaluare menționat la alineatul (5).

(5) În termen de 30 de zile de la adoptarea acestuia, agenția trimite statelor membre, Comisiei și titularului autorizației de introducere pe piață avizul final al Comitetului, împreună cu un raport de evaluare a produsului medicamentos veterinar și motivele concluziilor acestuia.

În cazul unui aviz favorabil pentru acordarea sau menținerea autorizației de introducere pe piață a produsului medicamentos, la aviz se anexează următoarele documente:

- (a) un proiect al rezumatului caracteristicilor produsului, menționat la articolul 14; după caz, acesta va reflecta diferențele dintre condițiile veterinare existente în statele membre;
- (b) condițiile ce afectează autorizarea, în sensul alineatului (4).

Articolul 37

În termen de 30 de zile de la primirea avizului, Comisia elaborează un proiect al deciziei ce urmează să fie luată cu privire la cerere, luând în considerare legislația comunitară.

În cazul unui proiect de decizie care prevede acordarea autorizației de introducere pe piață, se anexează documentele menționate la articolul 36 alineatul (5) punctul 2 literele (a) și (b).

Dacă, în mod excepțional, proiectul de decizie nu este conform avizului agenției, Comisia anexează, de asemenea, o explicație detaliată a motivelor pentru existența acestor diferențe.

Proiectul de decizie este transmis statelor membre și solicitantului.

Articolul 38

(1) O decizie finală cu privire la cerere se adoptă în conformitate cu procedura menționată la articolul 89 alineatul (2).

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

Aceste modificări includ următoarele:

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

- fiecare stat membru are la dispoziție cel puțin 28 de zile pentru a transmite Comisiei observații scrise cu privire la proiectul de decizie;
- fiecare stat membru poate solicita, în scris, discutarea proiectului de decizie de către Comitetul permanent, prezentându-și motivele în mod detaliat.

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

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

(3) Decizia menționată la alineatul (1) se adresează statelor membre interesate de subiectul în cauză și se comunică titularului autorizației de introducere pe piață. Statele membre acordă sau retrag autorizația de introducere pe piață sau modifică condițiile unei autorizații de introducere pe piață, după cum este necesar pentru aducerea la îndeplinire a deciziei, în termen de 30 de zile de la notificarea acesteia. Statele membre informează Comisia și agenția cu privire la aceasta.

Articolul 39

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

Comisia adoptă, prin consultare cu agenția, măsurile necesare pentru examinarea modificării condițiilor unei autorizații de introducere pe piață.

Aceste măsuri includ un sistem de notificare sau proceduri administrative referitoare la modificări minore și precizează noțiunea de „modificare minoră”.

Comisia adoptă aceste măsuri sub forma unui regulament de punere în aplicare, în conformitate cu procedura menționată la articolul 89 alineatul (2).

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

Articolul 40

(1) Dacă un stat membru consideră că este necesară modificarea unei autorizații de introducere pe piață care a fost acordată conform dispozițiilor din prezentul capitol sau suspendarea sau

retragerea acesteia pentru protecția sănătății oamenilor sau a animalelor sau a mediului, agenția este sesizată de îndată de către statul membru în cauză, pentru aplicarea procedurilor stabilite la articolele 36, 37 și 38.

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

Articolul 41

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

Articolul 42

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

(2) Până la 1 ianuarie 2001, Comisia publică o analiză detaliată a aplicării procedurilor stabilite în prezentul capitol și propune modificările care pot fi necesare pentru îmbunătățirea acestor proceduri.

Consiliul decide, în condițiile prevăzute în tratat, cu privire la propunerea Comisiei, în termen de un an de la prezentarea acesteia.

Articolul 43

Dispozițiile din articolele 31-38 nu se aplică produselor medicamentoase veterinare homeopatice menționate la articolul 19 alineatul (2).

TITUL IV

FABRICAȚIA ȘI IMPORTUL

Articolul 44

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

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

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

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

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

Articolul 45

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

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

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

Articolul 46

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

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

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

Articolul 47

Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a garanta că termenul necesar pentru procedura de acordare a autorizației de

fabricație nu depășește 90 de zile de la data primirii cererii de către autoritatea competentă.

Articolul 48

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

Articolul 49

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

Articolul 50

Titularul unei autorizații de fabricație are cel puțin următoarele obligații:

- (a) să dispună de serviciile unui personal care respectă condițiile existente în statul membru în cauză, referitoare atât la fabricație cât și la control;
- (b) să elibereze produsele medicamentoase veterinare autorizate numai în conformitate cu legislația statelor membre în cauză;
- (c) să informeze, anticipat, autoritatea competentă cu privire la modificările pe care dorește să le facă în privința datelor furnizate conform articolului 45; autoritatea competentă este informată de îndată în orice situație în care persoana calificată, menționată la articolul 52, este înlocuită în mod neprevăzut;
- (d) să permită reprezentanților autorității competente a statului membru în cauză accesul în clădirile sale în orice moment;
- (e) să dea posibilitatea persoanei calificate, menționate la articolul 52, să-și desfășoare activitatea, în special punându-i la dispoziție toate facilitățile necesare;
- (f) să respecte principiile și liniile directoare de bună practică de fabricație pentru produse medicamentoase, conform legislației comunitare;
- (g) să păstreze o evidență detaliată a tuturor produselor medicamentoase veterinare pe care le furnizează, inclusiv mostre, în conformitate cu legile țărilor destinate. Pentru fiecare tranzacție, indiferent dacă face sau nu obiectul unei plăți, trebuie înregistrate următoarele informații:

— data;

— denumirea produsului medicamentos veterinar;

- cantitatea furnizată;
- numele și adresa destinatarului;
- numărul de lot.

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

Articolul 51

Principiile și orientările de bună practică de fabricație pentru produsele medicamentoase veterinare, menționate la articolul 50 litera (f), se adoptă printr-o directivă adresată statelor membre, în conformitate cu procedura stabilită la articolul 89 alineatul (2).

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

Articolul 52

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

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

Articolul 53

(1) Statele membre se asigură că persoana calificată menționată la articolul 52 îndeplinește condițiile minime de calificare, stabilite la alineatele (2) și (3).

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

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

Dacă într-un stat membru coexistă două cursuri universitare sau două cursuri recunoscute ca echivalente și dacă unul dintre acestea durează mai mult de patru ani și celălalt mai mult de trei ani, se consideră că diploma, certificatul sau alte documente doveditoare pentru calificările oficiale, acordate la absolvirea cursurilor universitare de trei ani sau a unor cursuri echivalente, îndeplinesc

condițiile referitoare la durată, menționate în primul paragraf, în măsura în care diplomele, certificatele sau alte documente doveditoare pentru calificările oficiale, acordate la absolvirea ambelor tipuri de cursuri, sunt recunoscute ca echivalente de către statul în cauză.

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

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

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

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

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

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

Articolul 54

(1) O persoană care, la data intrării în vigoare a Directivei 81/851/CEE, desfășoară, într-un stat membru, activitățile

persoanei menționate la articolul 52, fără a se conforma dispozițiilor din articolul 53, este eligibilă pentru a continua să desfășoare aceste activități în statul în cauză.

(2) Titularul unei diplome, unui certificat sau al altor documente doveditoare de calificare oficială acordate la absolvirea cursurilor universitare – sau a unor cursuri recunoscute ca echivalente de către statul membru în cauză – într-o disciplină științifică care să-i permită angajarea în activitățile persoanei menționate la articolul 52 în conformitate cu legislația statului în cauză, poate, dacă a început cursurile respective înainte de 9 octombrie 1981, să fie considerat calificat pentru a desfășura, în statul respectiv, îndatoririle persoanei menționate la articolul 52, cu condiția să fi desfășurat următoarele activități, timp de cel puțin doi ani înainte de 9 octombrie 1991, într-una sau mai multe dintre întreprinderile cu autorizație de fabricație: supravegherea producției și/sau analiza calitativă și cantitativă a substanțelor active, precum și testarea și verificarea necesare, sub autoritatea directă a unei persoane ce îndeplinește condițiile menționate la articolul 52, pentru a asigura calitatea produselor medicamentoase veterinare.

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

Articolul 55

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

- (a) pentru produsele medicamentoase veterinare obținute în statul membru în cauză, să garanteze că fiecare lot de produse medicamentoase veterinare este produs și verificat conform legislației în vigoare în statul membru în cauză și în conformitate cu condițiile autorizației de introducere pe piață;
- (b) pentru produsele medicamentoase veterinare originare din țări terțe, să garanteze că, în statul importator, fiecare lot de producție face obiectul unei analize calitative complete, al analizei cantitative a cel puțin tuturor substanțelor active, precum și al tuturor celorlalte teste și verificări, necesare pentru asigurarea calității produselor medicamentoase veterinare în conformitate cu condițiile autorizației de introducere pe piață.

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

(2) Pentru produsele medicamentoase veterinare importate dintr-o țară terță, dacă au fost încheiate contracte corespunzătoare

de către Comunitate cu țara exportatoare, contracte prin care se asigură că producătorul produsului medicamentos veterinar aplică standarde de bună practică de fabricație cel puțin echivalente cu cele comunitare și se asigură, în țara exportatoare, realizarea controalelor menționate la alineatul (1) primul paragraf litera (b), persoana calificată poate fi exceptată de responsabilitatea realizării acestor controale.

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

Articolul 56

Statele membre se asigură că obligațiile persoanelor qualificate prevăzute la articolul 52 sunt îndeplinite prin intermediul măsurilor administrative corespunzătoare sau prin faptul că aceste persoane fac obiectul unui cod de conduită profesional.

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

Articolul 57

Dispozițiile din prezentul titlu se aplică produselor medicamentoase veterinare homeopatice.

TITLUL V

ETICHETARE ȘI PROSPECT

Articolul 58

(1) Următoarele informații, care trebuie să fie conforme cu datele și documentele prezentate conform articolului 12 și articolului 13 alineatul (1) și să fie aprobate de autoritățile competente, trebuie să apară cu caractere lizibile pe recipientele și pe ambalajele exterioare ale produselor medicamentoase:

- (a) denumirea produsului medicamentos veterinar, care poate fi o denumire comercială sau denumirea nebrețată, însoțită de marca comercială sau de numele producătorului, sau denumirea științifică sau formula, cu sau fără marca comercială, sau numele producătorului.

Dacă denumirea specială a unui produs medicamentos care conține numai o singură substanță activă este o denumire comercială, această denumire trebuie însoțită, cu caractere lizibile, de denumirea internațională nebrețată recomandată de Organizația Mondială a Sănătății, dacă există o asemenea denumire, sau, dacă nu există o asemenea denumire, de denumirea nebrețată comună;

- (b) O descriere a substanțelor active exprimată calitativ și cantitativ pe unitate de dozare sau în funcție de forma de administrare pentru un volum sau o greutate dată, utilizând denumirile lor nebrevetate internaționale recomandate de Organizația Mondială a Sănătății, dacă aceste denumiri există, sau, dacă aceste denumiri nu există, de denumirile nebrevetate comune;
- (c) Numărul de lot al producătorului;
- (d) Numărul autorizației de introducere pe piață;
- (e) Numele sau numele firmei și adresa permanentă sau sediul înregistrat al titularului autorizației de introducere pe piață și al producătorului, dacă aceștia diferă;
- (f) Speciile de animale cărora le este destinat produsul medicamentos veterinar; metoda și calea de administrație;
- (g) Perioada de așteptare, chiar dacă aceasta este zero, în cazul produselor medicamentoase veterinare administrate animalelor folosite ca surse de alimente;
- (h) Data expirării, într-un limbaj clar;
- (i) Precauții speciale pentru păstrare, dacă există;
- (j) Precauții speciale pentru îndepărtarea produselor medicamentoase neutilizate sau a deșeurilor provenind din produse medicamentoase, după caz;
- (k) Date a căror specificare este impusă de articolul 26 alineatul (1), după caz;
- (l) Termenii „Numai pentru tratamentul animalelor”.
- (2) Indicarea formei farmaceutice și a conținutului produsului, exprimat în greutate, volum sau număr de doze, este obligatorie numai pe ambalajul exterior.
- (3) Dispozițiile din anexa I, partea I, secțiunea A, în măsura în care privesc compoziția calitativă și cantitativă a produselor medicamentoase veterinare cu privire la substanțele active, se aplică datelor prevăzute la alineatul (1) litera (b).
- (4) Datele menționate la alineatul (1) litera (f)-(l) trebuie să apară pe ambalajul exterior și pe recipientul produselor medicamentoase în limba sau limbile țării în care acestea sunt introduse pe piață.

Articolul 59

(1) În ceea ce privește fiolele, informațiile enumerate în articolul 58 alineatul (1), primul paragraf, figurează pe ambalajul exterior. Cu toate acestea, pe recipiente sunt necesare numai următoarele informații:

- denumirea produsului medicamentos veterinar;
- cantitatea substanțelor active;
- calea de administrare;

- numărul de lot al producătorului;
- data expirării;
- termenii „Numai pentru tratamentul animalelor”.

(2) În ceea ce privește recipientele mici, altele decât fiolele, care cuprind o singură doză, pe care este imposibil să se specifice informațiile menționate la alineatul (1), cerințele din articolul 58 alineatele (1), (2) și (3) se aplică numai ambalajului exterior.

(3) Datele menționate la a treia și a șasea liniuță din alineatul (1) trebuie să figureze pe ambalajul exterior și pe recipientul produselor medicamentoase în limba sau limbile țării în care sunt introduse pe piață.

Articolul 60

Dacă nu există ambalaj exterior, toate datele care ar trebui să figureze pe acest ambalaj conform articolelor 58 și 59 vor fi indicate pe recipient.

Articolul 61

(1) Includerea unui prospect în ambalajul produselor medicamentoase veterinare este obligatorie, exceptând cazurile în care toate informațiile obligatorii în temeiul prezentului articol pot fi indicate pe recipient și ambalajul exterior. Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că prospectul privește numai produsul medicamentos veterinar cărui îi este anexat. Prospectul se redactează în limba sau limbile oficiale ale statului membru în care produsul medicamentos este introdus pe piață.

(2) Prospectul trebuie să cuprindă cel puțin următoarele date, care trebuie să fie conforme cu datele și documentele furnizate în temeiul articolului 12 și articolului 13 alineatul (1) și să fie aprobate de autoritățile competente:

- (a) numele sau numele firmei și adresa permanentă sau sediul înregistrat al titularului autorizației de introducere pe piață și al producătorului, dacă aceștia diferă;
- (b) denumirea produsului medicamentos veterinar și o declarație privind substanțele sale active exprimate calitativ și cantitativ;

Dacă acestea există, se vor utiliza denumirile internaționale nebrevetate recomandate de Organizația Mondială a Sănătății;

- (c) indicațiile terapeutice;
- (d) contraindicații și reacții adverse, în măsura în care aceste informații sunt necesare pentru utilizarea produsului medicamentos veterinar;

- (e) speciile de animale cărora le este destinat produsul medicamentos veterinar, dozarea pentru fiecare specie, metoda și calea de administrație și recomandări privind administrarea corectă, dacă sunt necesare;
- (f) perioada de așteptare, chiar dacă aceasta este zero, în cazul produselor medicamentoase veterinare administrate animalelor folosite ca surse de de alimente;
- (g) precauții speciale pentru păstrare, dacă există;
- (h) informații a căror specificare este impusă de articolul 26 alineatul (1), după caz;
- (i) precauții speciale pentru eliminarea produselor medicamentoase neutilizate sau a deșeurilor provenind din produse medicamentoase, după caz;
- (3) Datele menționate la alineatul (2) figurează în limba sau limbile țării în care este introdus pe piață produsul. Celelalte informații trebuie să fie în mod distinct separate de aceste date.

Articolul 62

Dacă dispozițiile din prezentul titlu nu sunt respectate iar avertismentul oficial adresat persoanei în cauză nu a avut nici un rezultat, autoritățile competente ale statelor membre pot suspenda sau retrage autorizația de introducere pe piață.

Articolul 63

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

Articolul 64

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

(2) Pe lângă menționarea clară a termenilor „produs medicamentos veterinar homeopatic fără indicații terapeutice aprobate”, etichetarea și, după caz, prospectul produselor medicamentoase veterinare homeopatice prevăzute la articolul 17 alineatul (1) prezintă exclusiv următoarele informații:

- denumirea științifică a tulpinii sau tulpinilor, urmată de gradul de diluție, folosind simbolurile farmaceutice utilizate în conformitate cu articolul 1 punctul 8;
- numele și adresa titularului autorizației de introducere pe piață și, după caz, al producătorului;

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

TITLUL VI

POSESIA, DISTRIBUIREA ANGRO ȘI ELIBERAREA PRODUSELOR MEDICAMENTOASE VETERINARE

Articolul 65

(1) Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că distribuția angro de produse medicamentoase veterinare se realizează pe baza unei autorizații și pentru a se asigura că termenul necesar pentru procedura de acordare a acestei autorizații nu depășește 90 de zile de la data primirii cererii de către autoritatea competentă.

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

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

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

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

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

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

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

Articolul 66

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

(2) Orice persoană autorizată, în temeiul alineatului (1), să vândă produse medicamentoase veterinare are obligația de a ține o evidență detaliată. Pentru fiecare tranzacție de intrare sau de ieșire trebuie înregistrate următoarele informații:

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

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

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

(3) Statele membre pot limita numărul de cerințe privind documentația detaliată menționată la alineatul (2). Cu toate acestea, aceste cerințe se aplică întotdeauna în cazul produselor medicamentoase veterinare care sunt destinate administrării la animale folosite ca surse de alimente și care sunt disponibile numai pe baza unei prescripții veterinare sau cu privire la care trebuie respectată o perioadă de așteptare.

(4) La 1 ianuarie 1992 cel târziu, statele membre transmit Comisiei o listă a produselor medicamentoase veterinare care pot fi eliberate fără prescripție.

După ce ia notă de comunicarea statelor membre, Comisia stabilește dacă ar trebui propuse măsuri adecvate pentru redactarea unei liste comunitare cu asemenea produse medicamentoase.

Articolul 67

Fără a aduce atingere normelor comunitare sau naționale mai severe cu privire la eliberarea de produse medicamentoase veterinare și pentru a proteja sănătatea oamenilor și a animalelor, pentru eliberarea către public a următoarelor produse medicamentoase veterinare este obligatorie o prescripție;

- (a) acele produse medicamentoase care fac obiectul unor restricții oficiale cu privire la furnizare sau utilizare, cum ar fi:
 - restricții care decurg din aplicarea convențiilor relevante ale Națiunilor Unite cu privire la substanțele narcotice și psihotrope;
 - restricții privind utilizarea produselor medicamentoase veterinare care decurg din dreptul comunitar;
- (b) acele produse medicamentoase cu privire la care veterinarul trebuie să urmeze precauții speciale pentru a evita orice riscuri inutile pentru:
 - specia țintă;
 - persoana care administrează produsele medicamentoase animalului;
 - consumatorul alimentelor obținute din animalul tratat;
 - mediu;
- (c) acele produse destinate tratamentelor sau proceselor patologice care necesită un diagnostic prealabil precis sau a căror utilizare poate avea efecte care să împiedice sau să interfereze cu măsurile ulterioare de diagnostic sau terapeutice;
- (d) formulele magistrale destinate animalelor.

În plus, este necesară o prescripție pentru produsele medicamentoase veterinare noi care conțin o substanță activă autorizată în vederea utilizării într-un produs medicamentos veterinar pe o perioadă mai mică de cinci ani, exceptând cazurile în care, luând în considerare informațiile și datele furnizate de solicitant, sau experiența acumulată în utilizarea practică a produsului medicamentos veterinar, autoritățile competente consideră că nu se aplică nici unul din criteriile menționate la literele (a)-(d) din primul alineat.

Articolul 68

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

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

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

(3) Toate modificările care trebuie aduse listei de substanțe menționate la alineatul (1) se adoptă în conformitate cu procedura menționată la articolul 89 alineatul (2).

Articolul 69

Statele membre garantează că proprietarii sau crescătorii de animale folosite ca surse de alimente pot face dovada achiziționării, posesiei și administrării produselor medicamentoase veterinare care conțin substanțele prevăzute la articolul 68; statele membre pot extinde domeniul de aplicare al acestei obligații și la alte produse medicamentoase veterinare.

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

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

Articolul 70

Fără să aducă atingere articolelor 9 și 67, statele membre garantează că veterinarul care prestează servicii într-un alt stat membru pot lua cu ei și administra animalelor cantități mici de produse medicamentoase veterinare prefabricate care nu depășesc cerințele zilnice, altele decât produse medicamentoase veterinare imunologice care nu sunt autorizate în statul membru în care prestează serviciile (denumit în continuare statul membru gazdă), cu condiția îndeplinirii următoarelor condiții:

- (a) autorizația de introducere pe piață prevăzută la articolele 5, 7 și 8 a fost emisă de autoritățile competente ale statului membru în care veterinarul este stabilit;
- (b) produsele medicamentoase veterinare sunt transportate de veterinar în ambalajul original al producătorului;
- (c) produsele medicamentoase veterinare destinate administrării la animale folosite ca surse de alimente au aceeași compoziție calitativă și cantitativă în ceea ce privește substanțele active ca și produsele medicamentoase autorizate în conformitate cu articolele 5, 7 și 8 în statul membru gazdă;
- (d) veterinarul care prestează servicii într-un alt stat membru se familiarizează cu bunele practici veterinare aplicate în statul membru respectiv și garantează respectarea perioadei de așteptare specificate pe eticheta produsului medicamentos veterinar în cauză, exceptând cazurile în care acesta poate presupune în mod rezonabil că ar trebui specificată o perioadă de așteptare mai lungă pentru a respecta aceste bune practici veterinare;

(e) veterinarul nu furnizează nici un produs medicamentos veterinar proprietarului sau crescătorului animalelor tratate în statul membru gazdă, decât dacă acest lucru este permis pe baza normelor statului membru gazdă; în acest caz, cu toate acestea, acesta furnizează produsul medicamentos veterinar numai pentru animalele aflate în grija sa și numai în cantitățile minime necesare pentru completarea tratamentului animalelor în cauză;

(f) veterinarul trebuie să păstreze o evidență detaliată a animalelor tratate, a diagnosticului, a produselor medicamentoase veterinare administrate, a dozelor administrate, a duratei tratamentului și a perioadei de așteptare aplicate. Această evidență este pusă la dispoziția autorităților competente din statul membru gazdă în vederea inspecției pe o perioadă de cel puțin trei ani;

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

Articolul 71

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

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

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

TITLUL VII

FARMACOVIGILENȚA

Articolul 72

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

(2) Statele membre pot impune cerințe specifice veterinarilor și altor profesioniști din domeniul ocrotirii sănătății, cu privire la raportarea reacțiilor adverse grave sau neașteptate presupuse sau a reacțiilor adverse umane presupuse, în special când această raportare este o condiție a autorizației de introducere pe piață.

Articolul 73

Pentru a asigura adoptarea unor decizii de reglementare corespunzătoare privind produsele medicamentoase veterinare în cadrul Comunității, având în vedere informațiile obținute cu privire la reacțiile adverse la produsele medicamentoase veterinare în condiții normale de utilizare, statele membre instituie un sistem de farmacovigilență veterinară. Acest sistem este utilizat pentru colectarea informațiilor utile în supravegherea produselor medicamentoase veterinare, cu trimitere specială la reacțiile adverse la animale și la oameni, legate de utilizarea produselor medicamentoase veterinare, precum și pentru evaluarea acestor informații în mod științific.

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

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

Articolul 74

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

Această persoană calificată este responsabilă de următoarele:

- (a) instituirea și întreținerea unui sistem care asigură faptul că informațiile privind toate reacțiile adverse presupuse care sunt raportate personalului companiei, inclusiv reprezentanților acesteia, sunt strânse și coroborate, astfel încât să fie accesibile în cel puțin un loc de pe teritoriul Comunității;
- (b) pregătirea, pentru autoritățile competente, a rapoartelor menționate la articolul 75, într-o formă care poate fi stabilită de aceste autorități, în conformitate cu liniile directoare menționate la articolul 77 alineatul (1);
- (c) asigurarea faptului că orice solicitare din partea autorităților competente privind furnizarea de informații suplimentare necesare pentru evaluarea beneficiilor și riscurilor pe care le prezintă un produs medicamentos veterinar este satisfăcută

prompt și complet, inclusiv furnizarea de informații privind volumul vânzărilor sau prescrierilor din produsul medicamentos veterinar în cauză;

- (d) furnizarea, către autoritățile competente, a oricăror altor informații relevante pentru evaluarea beneficiilor și riscurilor prezentate de un produs medicamentos veterinar, inclusiv a informațiilor corespunzătoare privind studiile de supraveghere realizate după introducerea pe piață.

Articolul 75

(1) Titularul autorizației de introducere pe piață este obligat să țină o evidență detaliată a tuturor reacțiilor adverse presupuse care apar în Comunitate sau într-o țară terță.

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață este obligat să înregistreze și să raporteze autorității competente din statul membru pe al cărui teritoriu a avut loc incidentul toate reacțiile adverse grave și reacțiile adverse umane grave legate de utilizarea produselor medicamentoase veterinare, reacții adverse despre care este de presupus să aibă cunoștință, sau care îi sunt aduse la cunoștință, de îndată sau în nici un caz mai târziu de 15 zile calendaristice de la primirea informațiilor.

(3) Titularul autorizației de introducere pe piață se asigură că reacțiile adverse grave și neașteptate presupuse și reacțiile adverse umane presupuse care apar pe teritoriul unei țări terțe sunt raportate, în conformitate cu liniile directoare prevăzute la articolul 77 alineatul (1), astfel încât să fie la dispoziția agenției și autorităților competente din statul membru (statele membre) în care este autorizat produsul medicamentos veterinar, imediat sau în nici un caz mai târziu de 15 zile calendaristice de la primirea informațiilor.

(4) În cazul produselor medicamentoase veterinare care au fost luate în considerare în domeniul de aplicare al Directivei 87/22/CEE sau care au beneficiat de procedurile de recunoaștere reciprocă prevăzute la articolele 21, 22 și articolul 32 alineatul (4) din prezenta directivă și în cazul produselor medicamentoase veterinare pentru care a existat o trimitere la procedurile prevăzute la articolele 36, 37 și 38 din prezenta directivă, titularul autorizației de introducere pe piață se asigură în plus că toate reacțiile adverse grave presupuse și reacțiile adverse umane presupuse care apar în Comunitate sunt raportate sub formă și la intervalele asupra cărora urmează să se convină cu statul membru de referință sau cu o autoritate competentă desemnată drept stat membru de referință, astfel încât să fie accesibile statului membru de referință.

(5) Cu excepția cazului când au fost prevăzute alte cerințe care constituie condiții pentru acordarea autorizației, înregistrările tuturor reacțiilor adverse sunt prezentate autorităților competente sub forma unui raport periodic actualizat referitor la siguranță, fie imediat, la cerere, fie periodic, după cum urmează: din șase în șase luni pentru primii doi ani de la autorizare, anual pentru următorii doi ani și în momentul primei reînnoiri a autorizației. Ulterior,

raport periodic actualizat referitor la siguranță se prezintă la interval de cinci ani, împreună cu cererea de reînnoire a autorizației. Rapoartele periodice actualizate referitoare la siguranță includ o evaluare științifică a beneficiilor și riscurilor prezentate de produsul medicamentos veterinar.

(6) În urma acordării unei autorizații de introducere pe piață, titularul autorizației de introducere pe piață poate cere modificarea termenelor menționate în prezentul articol, în conformitate cu procedura prevăzută de Regulamentul (CE) nr. 541/95 al Comisiei ⁽¹⁾, dacă este aplicabil.

Articolul 76

(1) Agenția, în cooperare cu statele membre și Comisia, instituie o rețea de prelucrare a datelor pentru a ușura schimbul de informații de farmacovigilență privind produsele medicamentoase introduse pe piață în Comunitate.

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

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

Articolul 77

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

Aceste orientări se publică în volumul 9 din Regulamentul privind produsele medicamentoase în Comunitatea Europeană și iau în considerare eforturile internaționale de armonizare desfășurate în domeniul farmacovigilenței.

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

Articolul 78

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

⁽¹⁾ JO L 55, 11.3.1995, p. 7. Regulament, astfel cum a fost modificat prin Regulamentul (CE) nr. 1146/98 (JO L 159, 3.6.1998, p. 31).

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

(2) În caz de urgență, statul membru în cauză poate suspenda autorizația de introducere pe piață a unui produs medicamentos veterinar, cu condiția să se informeze agenția, Comisia și celelalte state membre, cel mai târziu în următoarea zi lucrătoare.

Articolul 79

Orice modificări care pot fi necesare pentru a actualiza dispozițiile din articolele 72-78, pentru a lua în considerare progresul științific și tehnic, se adoptă în conformitate cu procedura prevăzută la articolul 89 alineatul (2).

TITLUL VIII

SUPRAVEGHERE ȘI SANCTIUNI

Articolul 80

(1) Autoritatea competentă din statul membru în cauză se asigură, prin intermediul unor inspecții repetate, că sunt respectate cerințele legale privind produsele medicamentoase veterinare.

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

- (a) să inspecteze unitățile de producție sau comerciale și orice laboratoare însărcinate de titularul autorizației de producție să desfășoare teste de control în conformitate cu articolul 24;
- (b) să recolteze mostre;
- (c) să examineze orice documente referitoare la obiectul inspecției, sub rezerva dispozițiilor în vigoare în statele membre de la 9 octombrie 1981, care introduc restricții asupra acestor puteri în ceea ce privește descrierea metodei de fabricare.

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

(3) După fiecare dintre inspecțiile menționate la alineatul (1), funcționarii care reprezintă autoritatea competentă raportează dacă producătorul se conformează principiilor și orientărilor bunei practici de fabricație prevăzute la articolul 51. Conținutul acestor rapoarte este comunicat producătorului care face obiectul inspecției.

Articolul 81

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

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

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

Articolul 82

(1) În cazul în care consideră necesar, un stat membru poate solicita titularului autorizației de introducere pe piață a produselor medicamentoase veterinare imunologice să prezinte mostre din loturile de producție din vrac și/sau ale produsului medicamentos pentru a fi examinate de un laborator de stat sau de un laborator aprobat înainte de intrarea în circulație.

În cazul unui lot fabricat într-un alt stat membru, examinat de autoritatea competentă a unui alt stat membru și declarat conform cu specificațiile naționale, acest control poate fi efectuat numai după ce rapoartele de control privind lotul în cauză au fost examinate, după ce Comisia a fost informată și dacă diferența dintre condițiile veterinare ale celor două state membre în cauză justifică un asemenea control.

(2) Exceptând cazurile în care Comisia a fost informată că este necesar un termen mai lung pentru finalizarea analizelor, statele membre se asigură că orice astfel de examinare se finalizează în termen de 60 de zile de la primirea mostrelor. Rezultatele examinării îi sunt notificate titularului autorizației de introducere pe piață în același termen.

(3) Până la 1 ianuarie 1992, statele membre informează Comisia cu privire la produsele medicamentoase veterinare imunologice care fac obiectul unui control oficial obligatoriu înainte introducerii pe piață.

Articolul 83

(1) Autoritățile competente ale statelor membre suspendă sau retrag autorizația de introducere pe piață dacă este evident că:

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

Cu toate acestea, până la adoptarea normelor comunitare, autoritățile competente pot refuza să acorde o autorizație pentru un produs medicamentos veterinar în cazurile în care această măsură este necesară pentru protecția sănătății publice, a consumatorului sau a sănătății animalelor;

- (f) informațiile din documentele aferente cererii în temeiul articolului 12, a articolului 13 alineatul (1) și a articolului 27 sunt incorecte;
 - (g) testele de control menționate la articolul 81 alineatul (1) nu au fost efectuate;
 - (h) obligația menționată la articolul 26 alineatul (2) nu a fost îndeplinită.
- (2) Autorizația poate fi suspendată sau retrasă dacă se stabilește că:
- (a) datele furnizate în sprijinul cererii în temeiul articolului 12 și a articolului 13 alineatul (1), nu au fost modificate în conformitate cu articolul 27 alineatele (1) și (5);
 - (b) informațiile noi menționate la articolul 27 alineatul (3) nu au fost comunicate autorităților competente.

Articolul 84

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

- (a) este evident că produsul medicamentos veterinar este vătămător în condițiile de utilizare declarate în momentul depunerii cererii pentru autorizație sau ulterior, în temeiul articolului 27 alineatul (5);
- (b) produsul medicamentos veterinar nu are nici un efect terapeutic asupra speciilor de animale cărora le este destinat tratamentul;
- (c) compoziția calitativă și cantitativă a produsului medicamentos veterinar nu este cea declarată;

(d) perioada de așteptare recomandată este inadecvată pentru a se asigura că produsele medicamentoase obținute din animalul tratat nu conțin reziduuri care ar putea constitui un pericol pentru sănătatea consumatorului;

(e) nu au fost efectuate testele de control menționate la articolul 81 alineatul (1), sau nu au fost respectate alte cerințe sau obligații legate de acordarea autorizației de fabricație menționate la articolul 44 alineatul (1).

(2) Autoritatea competentă poate aplica interdicția de furnizare și retragerea sa de pe piață doar în cazul acelor loturi de producție care fac obiectul contestațiilor.

Articolul 85

(1) Autoritatea competentă a unui stat membru suspendă sau retrage autorizația de fabricație pentru o categorie de preparate sau pentru toate preparatele dacă oricare dintre cerințele prevăzute la articolul 45 nu mai este îndeplinită.

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

Articolul 86

Dispozițiile din prezentul titlu se aplică produselor medicamentoase veterinare homeopatice.

Articolul 87

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

TITLUL IX

COMITETUL PERMANENT

Articolul 88

Orice modificări care sunt necesare în scopul adaptării anexei I pentru a lua în considerare progresul tehnic se adoptă în conformitate cu procedura prevăzută la articolul 89 alineatul (2).

Articolul 89

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

(2) Când se face trimitere la prezentul alineat, se aplică articolele 5 și 7 din Decizia 1999/468/CE, având în vedere dispozițiile articolului 8 din decizia menționată.

Termenul prevăzut la articolul 5 alineatul (6) din Decizia 1999/468/CE se stabilește la trei luni.

(3) Comitetul permanent își stabilește regulamentul de procedură.

TITLUL X

DISPOZIȚII GENERALE

Articolul 90

Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că autoritățile competente în cauză își comunică reciproc informațiile corespunzătoare, în special cu privire la respectarea cerințelor adoptate pentru autorizația de fabricație sau pentru autorizația de introducere pe piață.

În urma unei cereri motivate, statele membre comunică de îndată rapoartele prevăzute la articolul 80 alineatul (3) autorităților competente din alt stat membru. Dacă, după analiza rapoartelor, statul membru care primește rapoartele consideră că nu poate accepta concluziile la care au ajuns autoritățile competente din statul membru în care s-a realizat raportul, informează autoritățile competente în cauză cu privire la motivele sale și poate cere informații suplimentare. Statele membre în cauză depun toate eforturile pentru a ajunge la un acord. Dacă este necesar, în cazul unor diferențe serioase de opinie, unul dintre statele membre în cauză informează Comisia.

Articolul 91

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

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

(3) Statele membre se asigură că informațiile corespunzătoare privind acțiunile care sunt întreprinse în conformitate cu alineatele (1) și (2) și care pot afecta protecția sănătății în țări terțe sunt

aduse de îndată la cunoștința organizațiilor internaționale intere sate, iar o copie a acestor informații se prezintă agenției.

Articolul 92

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

Articolul 93

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

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

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

Articolul 94

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

O astfel de decizie este notificată părții în cauză, simultan cu informațiile privind căile de atac disponibile în conformitate cu legislația în vigoare și termenul în care îi este permisă formularea unei căi de atac.

Autorizațiile de introducere pe piață și deciziile de revocare a acestor autorizații sunt publicate de fiecare stat membru în jurnalul său oficial.

Articolul 95

Statele membre nu permit ca produsele alimentare de consum uman să provină de la animalele supuse testelor decât dacă au fost fixate limite maxime ale reziduurilor de către Comunitate, în conformitate cu dispozițiile din Regulamentul (CEE) nr. 2377/90, și dacă a fost stabilită o perioadă de așteptare adecvată pentru a garanta că această limită maximă nu va fi depășită în produsele alimentare.

TITLUL XI

DISPOZIȚII FINALE

Articolul 96

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

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

Articolul 97

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

Articolul 98

Prezenta directivă se adresează statelor membre.

Adoptată la Bruxelles, 6 noiembrie 2001.

Pentru Parlamentul European

Președintele

N. FONTAINE

Pentru Consiliu

Președintele

D. REYNERS

ANEXA I

NORME ȘI PROTOCOALE ANALITICE, DE SIGURANȚĂ, PRECLINICE ȘI CLINICE PENTRU TESTELE PRIVIND PRODUSELE MEDICAMENTOASE VETERINARE

INTRODUCERE

Datele și documentele care însoțesc cererea pentru autorizația de introducere pe piață în temeiul articolului 12 și a articolului 13 alineatul (1) sunt prezentate în conformitate cu cerințele stabilite în prezenta anexă și luându-se în considerare orientările cuprinse în „Notă pentru solicitanții de autorizații de introducere pe piață de produse medicamentoase veterinare în statele membre ale Comunității Europene”, publicată de Comisie în *Normele de reglementare a produselor medicamentoase din Comunitatea Europeană*, volumul V: *Produsele medicamentoase veterinare*.

La întocmirea dosarului pentru cererea de acordare a autorizației de introducere pe piață, solicitanții iau în considerare orientările comunitare referitoare la calitatea, siguranța și eficacitatea produselor medicamentoase veterinare, publicate de Comisie în *Normele de reglementare a produselor medicamentoase din Comunitatea Europeană*.

Toate informațiile care sunt relevante pentru evaluarea produsului medicamentos în cauză se includ în cerere, indiferent dacă sunt favorabile sau nefavorabile produsului. În special, se prezintă toate detaliile relevante cu privire la orice test sau studiu incomplet sau abandonat referitor la produsul medicamentos veterinar. Pe lângă aceasta, după autorizarea introducerii pe piață, toate informațiile care nu sunt cuprinse în cererea inițială, ce prezintă relevanță privind evaluarea beneficiilor/riscurilor, sunt transmise de îndată autorității competente.

Statele membre asigură, de asemenea, efectuarea testărilor pe animale în conformitate cu Directiva 86/609/CEE a Consiliului din 24 noiembrie 1986 privind apropierea legilor, regulamentelor și normelor administrative ale statelor membre referitoare la protecția animalelor utilizate în scopuri experimentale sau alte scopuri științifice (¹).

Dispozițiile din titlul I al prezentei anexe se aplică produselor medicamentoase veterinare altele decât produsele medicamentoase veterinare imunologice.

Dispozițiile din titlul II al prezentei anexe se aplică produselor medicamentoase veterinare imunologice.

TITLUL I

Cerințe privind produsele medicamentoase veterinare altele decât produsele medicamentoase veterinare imunologice

PARTEA 1

Rezumatul dosarului

A. DATE ADMINISTRATIVE

Se identifică produsul medicamentos veterinar care constituie obiectul cererii cu denumirea acestuia și denumirea substanței(lor) active, împreună cu concentrația și forma farmaceutică, metoda și calea de administrare și o descriere a prezentării comerciale finale a produsului.

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

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

La datele administrative se anexează un document care atestă faptul că producătorul este autorizat să producă produsele medicamentoase veterinare în cauză, conform definiției din articolul 44, împreună cu o listă a țărilor în care s-a acordat autorizația, copii ale tuturor rezumatelor caracteristicilor produsului, în conformitate cu articolul 14, aprobate de statele membre, precum și o listă a țărilor în care a fost depusă o cerere.

B. REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

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

(¹) JO L 358, 18.12.1986, p. 1.

În plus, solicitantul furnizează una sau mai multe mostre sau machete ale prezentării comerciale a produsului medicamentos veterinar, împreună cu un prospect, dacă acesta este solicitat.

C. RAPOARTELE SPECIALIȘTILOR

Conform articolului 15 alineatele (2) și (3), trebuie să se prezinte rapoarte ale specialiștilor privind documentația analitică, documentația farmacotoxicologică, documentația privind reziduurile și documentația clinică.

Fiecare raport al specialiștilor conține o evaluare critică a diferitelor studii și/sau examene efectuate în conformitate cu prezenta directivă și prezintă toate datele relevante pentru evaluare. În avizul său, specialistul specifică dacă au fost oferite suficiente garanții cu privire la calitatea, siguranța și eficacitatea produsului în cauză. Un rezumat faptic nu este suficient.

Toate datele importante se prezintă pe scurt într-un apendice la raportul specialistului, redactat, ori de câte ori este posibil, sub formă de tabele sau grafice. Raportul specialistului și rezumatele fac trimiteri precise la informațiile cuprinse în documentația principală.

Fiecare raport este redactat de către o persoană având calificarea și experiența necesară. Specialistul semnează și datează raportul și anexează la acesta o scurtă descriere a studiilor, formării și experienței sale profesionale. Se declară relațiile profesionale ale specialistului cu solicitantul.

PARTEA 2

Teste analitice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice) ale produselor medicamentoase veterinare altele decât produsele medicamentoase veterinare imunologice

Toate metodele de testare corespund stadiului progresului științific din momentul respectiv și sunt metode validate; se prezintă rezultatele studiilor de validare.

Descrierea metodei(lor) de testare se face într-un mod detaliat, suficient de precis, astfel încât să fie posibilă reproducerea acestora în cadrul testelor de control solicitate de către autoritatea competentă; se descrie suficient de detaliat orice aparat sau echipament special care se poate utiliza și, dacă este posibil, se prezintă și o schemă a acestuia. Se adaugă formulele reactivilor de laborator pentru fiecare metodă de preparare, dacă acest lucru este necesar. Pentru metodele de testare incluse în Farmacopeea europeană sau în farmacopeea unui stat membru, descrierea menționată se poate înlocui printr-o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.

A. DATE CANTITATIVE ȘI CALITATIVE ALE COMPONENTELOR

Informațiile și documentele aferente cererii pentru autorizația de introducere pe piață în temeiul articolului 12 alineatul (3) litera (c) se prezintă în conformitate cu următoarele cerințe.

1. Date calitative

„Date calitative” ale tuturor componentelor produsului medicamentos reprezintă denumirea sau descrierea următoarelor:

- substanța(ele) activă(e);
- componenta(ele) excipienților, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv coloranți, conservanți, adjuvanți, stabilizatori, îngroșători, emulsifianți, substanțe aromatice și aromatizante etc.
- componentele învelișului exterior al produselor medicamentoase – capsule, capsule gelatinoase etc. – destinate ingerării de către animale sau administrării pe altă cale.

La aceste date se adaugă orice alte date relevante referitoare la recipient și, după caz, la modul de închidere, împreună cu detalii ale dispozitivelor cu ajutorul cărora se utilizează sau se administrează produsul medicamentos și care se livrează împreună cu produsul medicamentos.

2. „Terminologia uzuală”, ce urmează să se utilizeze la descrierea componentelor produselor medicamentoase, reprezintă, prin derogare de la aplicarea celorlalte dispoziții din articolul 12 alineatul (3) litera (c):

- pentru substanțele care apar în Farmacopeea europeană sau, dacă nu, în farmacopeea națională a unuia din statele membre, titlul principal al monografiei în cauză, cu trimitere la farmacopeea respectivă;

- pentru alte substanțe, denumirea internațională ne brevetată recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), la care se poate adăuga altă denumire ne brevetată sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă; substanțele care nu au o denumire internațională ne brevetată sau o denumire științifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare a acestora și a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, orice alte detalii relevante,
- pentru coloranți, identificarea prin codul „E” stabilit pentru aceștia de Directiva 78/25/CEE a Consiliului din 12 decembrie 1977 privind apropierea reglementărilor statelor membre, referitoare la coloranții autorizați pentru utilizarea în produse medicamentoase ⁽¹⁾.

3. Date cantitative

- 3.1. Pentru a oferi „date cantitative” ale substanțelor active din produse medicamentoase, este necesar, în funcție de forma farmaceutică în cauză, să se precizeze, pentru fiecare substanță activă, masa sau numărul de unități de activitate biologică, fie pe doză standard fie pe unitate de masă sau volum.

Unitățile de activitate biologică se utilizează la substanțele care nu pot fi definite chimic. Dacă există o unitate internațională de activitate biologică, definită de Organizația Mondială a Sănătății, se utilizează aceasta. Dacă nu există o unitate internațională definită, unitățile de activitate biologică se exprimă într-un mod care să ofere informații precise privind activitatea substanței.

Ori de câte ori este posibil, activitatea biologică se indică pe unități de masă sau volum.

La informațiile menționate se adaugă:

- la preparatele injectabile, masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă din fiecare recipient, luând în considerare volumul utilizabil al produsului, după reconstituire, unde este cazul;
 - la produsele medicamentoase ce urmează să fie administrate sub formă de picături, masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă conținută în numărul de picături ce corespund la 1 ml sau 1 g de preparat;
 - la siropuri, emulsii, preparate granulate și alte forme farmaceutice ce urmează să fie administrate în cantități măsurate, masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă din cantitatea măsurată.
- 3.2. Substanțele active prezente sub formă de compuși sau derivați sunt indicate cantitativ cu ajutorul masei totale a acestora și, dacă este necesar sau relevant, cu ajutorul masei entității sau entităților active ale moleculei.
- 3.3. Pentru produsele medicamentoase ce conțin o substanță activă care face pentru prima dată obiectul unei cereri pentru obținerea autorizației de introducere pe piață într-un stat membru, datele cantitative cu privire la o substanță activă care este o sare sau un hidrat se exprimă întotdeauna prin masa entității sau entităților active din moleculă. Compoziția cantitativă a tuturor produselor medicamentoase, autorizate ulterior în statele membre, se stabilește în același mod pentru aceeași substanță activă.

4. Dezvoltarea farmaceuticii

Pentru compoziția, componentele și recipientul care au fost alese, precum și pentru funcția preconizată a excipienților din produsul finit, se furnizează o explicație. Explicația respectivă este susținută cu date științifice referitoare la dezvoltarea farmaceuticii. Trebuie să se declare supradozarea la fabricație și să se prezinte justificarea acesteia.

B. DESCRIEREA METODEI DE FABRICAȚIE

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

În acest sens, descrierea include cel puțin următoarele:

- menționarea diferitelor etape de fabricație, astfel încât să se poată aprecia dacă procesele utilizate în fabricația formei farmaceutice respective ar fi putut să determine o modificare adversă a componentelor;
- pentru fabricația continuă, toate detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității produsului finit;
- rețeta de producere concretă, cu date cantitative privind toate substanțele utilizate, cantitățile de excipienți, care se exprimă cu toate acestea prin valori aproximative, în măsura cerută de forma farmaceutică; se menționează orice substanță care ar putea să dispară în timpul fabricației; se indică și se justifică orice procedeu învechit de fabricație;

⁽¹⁾ JO L 11, 14.1.1978, p. 18. Directivă, astfel cum a fost modificată ultima dată prin Actul de aderare din 1985.

- se precizează etapele de producție în care se recoltează mostre pentru testele de control intermediar, dacă alte date din documentele care susțin cererea indică necesitatea efectuării acestor teste pentru controlul calității produsului finit;
- studiile experimentale care validează procesul de fabricație, dacă nu se utilizează o metodă standard de fabricație sau dacă metoda de fabricație este periculoasă pentru produs;
- pentru produsele medicamentoase sterile, detalii cu privire la procesele de sterilizare și/sau procedeele aseptice utilizate.

C. CONTROLUL MATERIILOR PRIME

1. În sensul prezentei secțiuni, „materii prime” reprezintă toate componentele unui produs medicamentos și, dacă este necesar, ale recipientului acestuia, menționat anterior la secțiunea A, punctul 1.
Pentru:

- o substanță activă care nu este descrisă în Farmacopeea europeană sau în farmacopeea unui stat membru sau
- o substanță activă, descrisă în Farmacopeea europeană sau în farmacopeea unui stat membru, când se prepară printr-o metodă care poate să lase impurități ce nu sunt menționate în monografia farmaceutică și pentru care monografia este improprie pentru un control specific al calității,

care se obține de către o persoană diferită de solicitant, acesta din urmă poate dispune ca producătorul substanței active să prezinte direct autorităților competente descrierea detaliată a metodei de fabricație, a controlului calității în timpul fabricației și a validării procedurii. În acest caz, producătorul pune la dispoziția solicitantului toate datele care ar putea să-i fie necesare acestuia din urmă pentru a-și asuma responsabilitatea pentru produsul medicamentos. Producătorul confirmă, în scris, solicitantului că asigură producerea unor loturi constante și faptul că procesul de fabricație sau specificațiile tehnice nu se modifică fără informarea solicitantului. Documentele și datele care susțin cererea pentru aceste modificări se prezintă autorităților competente.

Datele și documentele care însoțesc cererea pentru autorizația de introducere pe piață, conform articolului 12 alineatul (3) literele (i) și (j) și articolul 13 alineatul (1), conțin rezultatele testelor, care includ analize pe loturi, în special pentru substanțe active, privind controlul calității tuturor componentelor utilizate. Prezentarea acestora se face conform dispozițiilor prezentate în continuare.

1.1. *Materiile prime prezentate în farmacopei*

Monografiile *Farmacopeei europene* se aplică la toate substanțele care sunt prezentate în aceasta.

În privința altor substanțe, fiecare stat membru poate solicita consultarea propriei farmacopei naționale pentru produsele fabricate pe teritoriul său.

Componentele care îndeplinesc condițiile din Farmacopeea europeană sau din farmacopeea unuia dintre statele membre pot fi considerate conforme cu articolul 12 alineatul (3) litera (j). În acest caz, descrierea metodelor de analiză se poate înlocui cu o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.

Cu toate acestea, dacă o materie primă din Farmacopeea europeană sau din farmacopeea unui stat membru a fost preparată printr-o metodă care ar putea să lase impurități care nu sunt controlate în monografia farmaceutică, trebuie să se declare impuritățile respective și limitele maxime admise ale acestora și trebuie să se descrie o metodă corespunzătoare de testare.

Coloranții îndeplinesc, în toate cazurile, cerințele prevăzute de Directiva 78/25/CEE a Consiliului.

Testele de rutină realizate pentru fiecare lot de materii prime trebuie să fie conforme cu cererea pentru autorizația de introducere pe piață. Dacă se utilizează alte teste decât cele menționate în farmacopee, trebuie prezentată dovada îndeplinirii condițiilor de calitate din farmacopee de către materiile prime.

În cazurile în care o specificație dintr-o monografie din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea națională a unui stat membru ar putea să fie insuficientă pentru asigurarea calității substanței, autoritățile competente pot solicita titularului autorizației de introducere pe piață mai multe specificații corespunzătoare.

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

În cazurile în care o materie primă nu este descrisă nici în Farmacopeea europeană, nici în farmacopeea unui stat membru, se poate accepta respectarea monografiei farmacopeei unei țări terțe; în aceste cazuri, solicitantul prezintă o copie a monografiei, la care adaugă, dacă este necesar, validarea metodelor de testare conținute în monografie și o traducere, unde este cazul.

1.2. *Materiile prime care nu sunt prezentate într-o farmacopee*

Componentele care nu sunt prezentate în nici o farmacopee se descriu sub forma unei monografii care trebuie să conțină următoarele rubrici:

- (a) denumirea substanței, care îndeplinește condițiile din secțiunea A punctul 2, la care se adaugă orice sinonime comerciale sau științifice;
- (b) definiția substanței, stabilită conform Farmacopeei europene, care se însoțește de orice documente explicative necesare, în special cele referitoare la structura moleculară, unde este cazul; la aceasta trebuie să se adauge o descriere corespunzătoare a metodei de sinteză. Dacă descrierea substanțelor este posibilă numai prin metoda de fabricație, descrierea trebuie să fie suficient de detaliată pentru a caracteriza o substanță cu compoziție și efecte constante;
- (c) metodele de identificare se pot descrie sub forma procedurilor tehnice complete utilizate pentru producerea substanței și sub forma metodelor de testare care trebuie să se aplice în mod obișnuit;
- (d) testele pentru determinarea purității se descriu cu referire la totalitatea impurităților previzibile, în special cele care pot avea un efect dăunător și, dacă este necesar, cele care, având în vedere combinația de substanțe la care se referă cererea, ar putea să influențeze negativ stabilitatea produsului medicamentos sau să denatureze rezultatele analitice;
- (e) referitor la substanțele complexe de origine vegetală sau animală, la stabilirea metodei generale de analiză, trebuie să se facă o distincție între situația în care efectele farmacologice multiple necesită controlul chimic, fizic sau biologic al componentelor principale și situația în care substanțele conțin una sau mai multe grupe de principii cu activitate similară;
- (f) dacă se utilizează materii prime de origine animală, se descriu măsurile pentru asigurarea necontaminării acestora cu posibili agenți patogeni;
- (g) toate precauțiile care ar putea să fie necesare în timpul depozitării materiei prime și, dacă este necesar, termenul maxim de depozitare înaintea repetării testului.

1.3. *Caracteristicile fizico-chimice care pot afecta biodisponibilitatea*

Se prezintă următoarele informații referitoare la substanțele active, fie că sunt sau nu cuprinse în farmacopei, ca parte a descrierii generale a substanțelor active, dacă biodisponibilitatea produsului medicamentos depinde de acestea:

- forma cristalină și coeficienții de solubilitate;
- dimensiunea particulelor după pulverizare, după caz;
- starea de solvatare;
- coeficientul de separare ulei/apă ⁽¹⁾.

Primele trei linii nu se aplică la substanțele utilizate numai în soluție.

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

Descrierea materiei prime include strategia de fabricație, metodele de purificare/inactivare cu validarea acestora și metodele de control intermediar prevăzute pentru asigurarea calității, siguranței și omogenității loturilor de produs final.

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

⁽¹⁾ Autoritățile competente pot solicita și valorile pK/pH în cazul în care consideră că aceste informații sunt esențiale.

- 2.2. Materialele de însămânțare, băncile de celule, fondurile de ser și alte materiale de origine biologică și, ori de câte ori este posibil, materialele sursă din care sunt derivate se analizează pentru determinarea agenților externi.

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

D. MĂSURI SPECIALE PRIVIND PREVENIREA TRANSMITERII ENCEFALOPATIILOR SPONGIFORME BOVINE

Solicitantul trebuie să demonstreze că produsul medicamentos veterinar este fabricat conform Notei de îndrumare privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul produselor medicamentoase veterinare și actualizările acesteia, publicate de către Comisie în volumul 7 al publicației sale, „Normele de reglementare a produselor medicamentoase în Comunitatea Europeană”.

E. TESTELE DE CONTROL REALIZATE ÎN ETAPE INTERMEDIARE ALE PROCESULUI DE FABRICAȚIE

Datele și documentele ce însoțesc o cerere pentru obținerea autorizației de introducere pe piață, conform articolului 12 alineatul (3) literele (i) și (j) și articolului 13 alineatul (1), includ detalii cu privire la testele pentru controlul produsului, care se pot realiza într-o etapă intermediară a procesului de fabricație, în vederea asigurării uniformității caracteristicilor tehnice și a procesului de producție.

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

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

F. TESTELE DE CONTROL PENTRU PRODUSUL FINIT

1. Pentru controlul produsului finit, un lot de produs finit conține toate unitățile unei forme farmaceutice care s-au obținut din aceeași cantitate inițială de material și au suferit aceeași serie de operații în procesul de fabricație și/sau sterilizare sau, pentru un proces de producție continuu, toate unitățile obținute într-un termen dat.

În cererea pentru autorizația de introducere pe piață se prezintă testele care se realizează, în mod obișnuit, la fiecare lot de produs finit. Se precizează frecvența testelor care nu se realizează în mod obișnuit. Se indică valorile limită pentru livrare.

Datele și documentele ce însoțesc cererea pentru autorizația de introducere pe piață, conform articolului 12 alineatul (3) literele (i) și (j) și articolului 13 alineatul (1), includ detalii referitoare la testele de control realizate pe produsul finit la livrare. Prezentarea acestora se face conform dispozițiilor prezentate în continuare.

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

Dacă se utilizează alte proceduri de testare și valori limită decât cele menționate în monografiile generale din *Farmacopeea europeană* sau, dacă nu în aceasta, din farmacopeea unui stat membru, se prezintă dovada că produsul finit ar putea, dacă este testat conform acestor monografii, să îndeplinească condițiile de calitate din acea farmacopee, pentru forma farmaceutică în cauză.

1.1. *Caracteristicile generale ale produsului finit*

Printre testările produsului finit se includ întotdeauna câteva teste pentru controlul caracteristicilor generale ale unui produs. Aceste teste se referă, unde este cazul, la verificarea maselor medii și a abaterilor maxime, la teste mecanice, fizice și microbiologice, la determinarea caracteristicilor organoleptice, a caracteristicilor fizice, ca densitatea, pH, indicele de refracție etc. Pentru fiecare dintre aceste caracteristici și pentru fiecare caz special, solicitantul specifică standardele și limitele de toleranță.

Se descriu cu precizie condițiile de testare, unde este cazul, cu echipamentul/aparatura utilizate și standardele, dacă acestea nu sunt prezentate în *Farmacopeea europeană* sau în farmacopeea unui stat membru; același lucru este valabil pentru cazul în care nu este posibilă aplicarea metodelor prevăzute în aceste farmacopei.

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

1.2. Identificarea și analiza cantitativă a substanței(lor) active

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

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

Pe baza testelor de stabilitate, producătorul trebuie să propună și să justifice valorile limită ale toleranței maxime acceptabile pentru conținutul de substanță activă din produsul finit până la expirarea termenului de valabilitate propus.

În cazuri excepționale de amestecuri deosebit de complexe, în care analiza cantitativă a substanțelor active care sunt foarte numeroase sau prezente în cantități foarte mici ar necesita o cercetare complicată, dificil de realizat pe fiecare lot de producție, se poate omite analiza cantitativă a uneia sau mai multor substanțe active, cu condiția ca aceste analize cantitative să se realizeze în etape intermediare ale procesului de producție. Exceptarea respectivă nu se poate extinde la caracterizarea substanțelor în cauză. La acest procedeu simplificat se adaugă o metodă de determinare cantitativă, care, după introducerea pe piață a produsului medicamentos, să permită verificarea, de către autoritatea competentă, a faptului că produsul medicamentos este în conformitate cu specificația sa.

O determinare cantitativă a activității biologice *in vivo* sau *in vitro* este obligatorie atunci când metodele fizico-chimice nu pot oferi informații specifice privind calitatea produsului. Această determinare include, pe cât posibil, materiale de referință și analiza statistică care să permită calcularea limitelor de încredere. Dacă testele nu se pot realiza pe produsul finit, acestea se pot realiza într-o etapă intermediară, cât se poate de târziu în procesul de fabricație.

Dacă datele prezentate în secțiunea B indică utilizarea unei îmbătrâniri semnificative a unei substanțe active utilizate în fabricație produsului medicamentos, descrierea testelor de control pentru produsul finit include, unde este cazul, analiza chimică și, dacă este necesar, studiul toxico-farmacologic pentru determinarea modificărilor suferite de substanță și, posibil, caracterizarea și/sau analiza cantitativă a produselor de degradare.

1.3. Identificarea și analiza cantitativă a excipienților

În măsura în care este necesar, se realizează, cel puțin, teste de identificare a excipienților.

Metoda de testare propusă pentru identificarea coloranților trebuie să permită o verificare cu privire la existența acestor substanțe în lista anexată la Directiva 78/25/CEE.

O determinare a limitei superioare și inferioare este obligatorie pentru agenții de conservare și o determinare a limitei superioare pentru orice alt excipient care ar putea afecta negativ funcțiile fiziologice; o determinare a limitei superioare și inferioare este obligatorie pentru un excipient, dacă există posibilitatea ca acesta să afecteze biodisponibilitatea unei substanțe active, cu excepția cazului în care biodisponibilitatea unei substanțe active este garantată prin alte teste corespunzătoare.

1.4. Teste de siguranță

În afară de testele farmacotoxicologice prezentate cu cererea pentru autorizația de introducere pe piață, se includ, ca date analitice, date cu privire la testele de siguranță, ca cele de sterilitate, endotoxină bacteriană, pirogenitate și de toleranță locală pe animale, oriunde aceste teste trebuie să se realizeze în mod normal pentru verificarea calității produsului.

G. TESTE DE STABILITATE

Datele și documentele care se anexează la cererea pentru autorizația de introducere pe piață conform articolului 12 alineatul (3) literele (f) și (i) se prezintă în conformitate cu următoarele cerințe.

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

În cazul preamestecurilor pentru furajele cu conținut medicamentos, este necesară și furnizarea de informații cu privire la termenul de valabilitate al furajelor cu conținut medicamentos fabricate din aceste preamestecuri în conformitate cu instrucțiunile recomandate pentru utilizare.

Dacă un produs finit trebuie reconstituit înaintea administrării, sunt necesare detalii cu privire la termenul de valabilitate al produsului reconstituit, coroborate cu informațiile relevante cu privire la stabilitate.

În cazul flacoanelor cu doze multiple, sunt prezentate datele referitoare la stabilitate pentru a justifica termenul de valabilitate după prima deschidere.

Dacă un produs finit poate genera produse de degradare, solicitantul trebuie să declare care sunt acestea și să indice metodele de caracterizare și de testare.

Concluziile conțin rezultatele analizelor, care justifică termenul de valabilitate propus în condițiile de păstrare recomandate și specificațiile pentru produsul finit la expirarea termenului de valabilitate a produsului finit, în condițiile de depozitare recomandate respective.

Se precizează cantitatea maximă admisibilă de produse de degradare la expirarea termenului de valabilitate.

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

PARTEA 3

Teste privind siguranța și reziduurile

Datele și documentele care se anexează la cererea pentru autorizația de introducere pe piață conform articolului 12 alineatul (3) litera (j) și articolului 13 alineatul (1) se prezintă în conformitate cu următoarele cerințe.

Statele membre asigură desfășurarea testelor în conformitate cu dispozițiile referitoare la buna practică de laborator stabilite de Directiva 87/18/CEE a Consiliului din 18 decembrie 1986 privind apropierea legilor, regulamentelor și normelor administrative referitoare la aplicarea principiilor bunei practici de laborator și verificarea aplicării lor în cadrul testelor privind substanțele chimice ⁽¹⁾ și de Directiva 88/320/CEE a Consiliului din 9 iunie 1988 privind inspecția și verificarea bunei practici de laborator (BPL) ⁽²⁾.

A. TESTAREA SIGURANȚEI

Capitolul I

Realizarea testelor

1. Introducere

În documentația referitoare la siguranță trebuie să figureze următoarele date:

1. posibila toxicitate a produsului medicamentos și orice efecte periculoase sau nedorite care pot apărea la animale în condițiile propuse de utilizare; se recomandă determinarea acestora în raport cu gravitatea stării patologice în cauză;
2. posibilele efecte vătămătoare asupra oamenilor pe care le pot avea reziduurile produselor medicamentoase veterinare sau ale substanțelor din produsele alimentare obținute de la animalele tratate și dificultățile pe care ar putea să le creeze aceste reziduuri în prelucrarea industrială a produselor alimentare;
3. posibilele riscuri care ar putea rezulta în urma expunerii ființelor umane la produs medicamentos, de exemplu în timpul administrării acestuia la animal;
4. posibilele riscuri pentru mediu care ar putea rezulta din utilizarea produsului medicamentos.

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

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

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

⁽¹⁾ JO L 15, 17.1.1987, p. 29. Directivă, astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 1999/11/CE a Comisiei (JO L 77, 23.3.1999, p. 8).

⁽²⁾ JO L 145, 11.6.1988, p. 35. Directivă, astfel cum a fost modificată ultima dată prin Decizia 1999/12/CE a Comisiei (JO L 77, 23.3.1999, p. 22).

2. Farmacologie

Studiile farmacologice sunt de o importanță fundamentală pentru clarificarea mecanismelor prin care produsul medicamentos produce efectele sale terapeutice și în consecință în partea 4 ar trebui incluse studiile farmacologice realizate la speciile de animale de laborator și țintă.

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

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

3. Toxicologie

3.1. Toxicitatea la o singură doză

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

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

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

În mod normal, aceste studii ar trebui realizate pe cel puțin două specii de mamifere. Una din speciile de mamifere poate fi înlocuită, dacă este oportun, cu specia de animal căreia îi este destinat produsul. În mod obișnuit, ar trebui studiate cel puțin două căi de administrare. Una din acestea poate fi identică, sau similară, cu cea propusă pentru specia țintă. Dacă se anticipă expunerea substanțială a utilizatorului produsului medicamentos, de exemplu prin inhalare sau contact cu pielea, aceste căi ar trebui studiate.

Pentru a reduce numărul și suferința animalelor implicate, sunt dezvoltate în permanență noi protocoale pentru testarea toxicității la o singură doză. Sunt acceptate studiile realizate în conformitate cu aceste noi proceduri, dacă sunt în mod adecvat validate, precum și studiile realizate în conformitate cu orientările stabilite recunoscute pe plan internațional.

3.2. Toxicitatea la doze repetate

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

În cazul substanțelor sau produselor medicamentoase destinate exclusiv utilizării la animale care nu sunt folosite ca surse de alimente, în mod normal este suficient un studiu de toxicitate la doze repetate la o singură specie de animale de laborator. Acest studiu poate fi înlocuit cu un studiu realizat pe animalul țintă. Frecvența și calea de administrare, precum și durata studiului, ar trebui să fie alese luându-se în considerare condițiile propuse de utilizare clinică. Cercetătorul prezintă motivele pentru gradul de extindere și durata studiilor și pentru dozele alese.

În cazul substanțelor sau produselor medicamentoase destinate utilizării la animale care sunt folosite ca surse de alimente, studiul ar trebui realizat la cel puțin două specii, din care una ar trebui să fie o specia alta decât o rozătoare. Cercetătorul prezintă motivele pentru speciile alese, având în vedere cunoștințele disponibile cu privire la metabolismul produsului la animale și la om. Substanța care face obiectul testului se administrează pe cale orală. Durata testului este de cel puțin 90 de zile. Cercetătorul prezintă motivele pentru metoda și frecvența administrării și pentru durata studiului.

Doza maximă se alege astfel încât să permită evidențierea efectelor dăunătoare. Nivelul cel mai mic al dozei nu ar trebui să ofere nici o dovadă a toxicității.

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

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

3.3. *Toleranța la specia țintă*

Ar trebui furnizate detalii cu privire toate semnele de intoleranță observate pe parcursul realizării testelor la speciile țintă în conformitate cu cerințele din partea 4, capitolul 1, secțiunea B. Studiile în cauză, dozele la care a survenit intoleranța și speciile și rasele în cauză ar trebui identificate. De asemenea, ar trebui furnizate detalii cu privire la toate modificările fiziologice neașteptate.

3.4. *Toxicitatea reproductivă, inclusiv teratogenitatea*

3.4.1. Studii efectelor asupra reproducerii

Obiectivul acestui studiu este acela de a identifica eventualele modificări ale funcției reproductive masculine sau feminine sau eventualele efecte asupra progeniei care ar putea rezulta din administrarea produselor medicamentoase sau substanțelor studiate.

În cazul substanțelor sau produselor medicamentoase destinate utilizării la animale folosite ca surse de alimente, studiul efectelor asupra reproducerii se realizează sub forma unui studiu de două generații pe cel puțin o specie, de obicei o rozătoare. Substanța sau produsul care face obiectul studiului se administrează masculilor și femelelor la un interval de timp adecvat înainte de împerechere. Administrarea continuă până la înțărirea generației F2. Se utilizează cel puțin trei niveluri de doze. Doza maximă trebuie selectată astfel încât să evidențieze efectele vătămătoare. Doza minimă trebuie să nu ofere nici o dovadă a toxicității.

Evaluarea efectelor asupra reproducerii se face pe baza fertilității, sarcinii și comportamentului matern; a alăptării, creșterii și dezvoltării generației F1 de la concepere la maturitate; a dezvoltării generației F2 până în momentul înțării.

3.4.2. Studii efectelor embriotoxice/fetotoxice, inclusiv teratogenitatea

În cazul substanțelor sau produselor medicamentoase destinate utilizării la animale care sunt folosite ca surse de alimente, se realizează studii ale efectelor embriotoxice/fetotoxice, inclusiv teratogenitatea. Aceste studii sunt realizate pe cel puțin două specii de mamifere, de obicei o rozătoare și iepurele. Detaliile cu privire la test (numărul de animale, dozele, înregistrarea duratei de administrare și criteriile pentru evaluarea rezultatelor) depind de stadiul cunoștințelor științifice în momentul depunerii cererii și de gradul importanței statistice la care ar trebui să ajungă rezultatele. Studiul pe rozătoare poate fi combinat cu studiul efectelor asupra funcției reproductive.

În cazul substanțelor sau produselor medicamentoase destinate utilizării la animale care sunt folosite ca surse de alimente, este necesar să se realizeze un studiu al efectelor embriotoxice/fetotoxice, inclusiv teratogenitatea, la cel puțin o specie, care poate fi specia țintă, dacă produsul este destinat animalelor care ar putea fi folosite pentru reproducere.

3.5. *Mutagenitatea*

Testele de mutagenitate au ca obiectiv evaluarea potențialului substanțelor de a cauza modificări transmisibile în materialul genetic al celulelor.

Orice substanță nouă destinată utilizării în produsele medicamentoase veterinare trebuie evaluată cu privire la proprietățile mutagene.

Numărul și tipurile testelor și criteriilor pentru evaluarea rezultatelor depind de stadiul cunoștințelor științifice în momentul depunerii cererii.

3.6. *Carcinogenitatea*

Pentru substanțele la care sunt expuși oamenii și care prezintă o analogie chimică strânsă cu substanțe carcinogene cunoscute;

- pe parcursul testelor de mutagenitate au condus la rezultate care indică posibilitatea unor efecte carcinogene;
- au dat naștere unor manifestări suspecte pe parcursul testelor de toxicitate;
- de obicei sunt necesare studii pe termen lung privind carcinogenitatea la animale.

La conceperea testelor și la evaluarea rezultatelor acestora, se ia în considerare stadiul cunoștințelor științifice în momentul depunerii cererii.

3.7. Excepții

Dacă un produs medicamentos este destinat utilizării topice, trebuie studiată absorbția sistemică la specia țintă a animalului. Dacă se dovedește că absorbția sistemică este nesemnificativă, se pot omite testele repetate de toxicitate la dozele repetate, testele de toxicitate reproductivă și testele de carcinogenitate, exceptând cazurile în care:

- în condițiile de utilizare stabilite este prevăzută administrarea pe cale orală a produsului medicamentos la animal sau
- produsul medicamentos poate intra în alimentele obținute din animalul tratat (preparate intramamare).

4. Alte cerințe

4.1. Imunotoxicitatea

Când efectele observate la animale în cadrul studiilor cu doze repetate include modificări specifice în greutatea și/sau histologia organelor limfoide și modificări celulare ale țesuturilor limfoide, ale măduvei osoase sau leucocitelor periferice, cercetătorul trebuie să ia în considerare necesitatea unor studii suplimentare privind efectele produsului asupra sistemului imunitar.

La conceperea testelor și la evaluarea rezultatelor acestora, se ia în considerare stadiul cunoștințelor științifice în momentul depunerii cererii.

4.2. Proprietățile microbiologice ale reziduurilor

4.2.1. Posibilele efecte asupra florei intestinale umane

Riscul microbiologic pe care îl reprezintă reziduurile compușilor antimicrobieni pentru flora intestinală umană se studiază în conformitate cu stadiul cunoștințelor științifice în momentul depunerii cererii.

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

În anumite cazuri, ar putea fi necesară realizarea de teste pentru a stabili dacă reziduurile conduc la inconveniențe care afectează procesele tehnologice de prelucrare industrială a alimentelor.

4.3. Observații la om

Trebuie furnizate informații care să indice dacă compușii produsului medicamentos veterinar sunt utilizați ca produse medicamentoase în terapia umană; în caz afirmativ, ar trebui realizat un raport cu privire la toate efectele observate la oameni (inclusiv reacțiile adverse) și la cauzele lor, în măsura în care ar putea fi importante pentru evaluarea produsului medicamentos veterinar, după caz în lumina rezultatelor testelor din documentele bibliografice; în cazurile în care compușii produselor medicamentoase veterinare nu sunt utilizați sau nu mai sunt utilizați ca produse medicamentoase în terapia umană, ar trebui specificate motivele pentru aceasta.

5. Ecotoxicitatea

5.1. Obiectivul studiului de ecotoxicitate asupra unui produs medicamentos veterinar este evaluarea potențialelor efecte vătămătoare pe care utilizarea produsului le-ar putea avea asupra mediului, precum și identificarea eventualelor măsuri de precauție care ar putea fi necesare pentru a reduce aceste riscuri.

5.2. Evaluarea ecotoxicității este obligatorie pentru toate cererile pentru autorizația de introducere pe piață a unui produs medicamentos veterinar, altele decât cererile depuse în conformitate cu articolul 12 alineatul (3) litera (j) și articolul 13 alineatul (1).

- 5.3. Această evaluare se realizează în mod normal în două faze.
- În prima fază, cercetătorul evaluează măsura expunerii la mediu a produsului, a substanțelor active ale acestuia sau a metaboliților relevanți, luând în considerare:
- specia țintă și modul de utilizare propus (de exemplu, tratament colectiv sau tratament individual al animalelor);
 - metoda de administrare, în special măsura în care produsul va pătrunde probabil direct în sistemele de mediu;
 - posibila excreție a produsului, a substanțelor active ale acestuia sau a metaboliților relevanți în mediu, de către animalele tratate; persistența acestor excreții;
 - eliminarea produselor neutilizate sau a deșeurilor produsului.
- 5.4. În a doua fază, având în vedere gradul de expunere a produsului la mediu și informațiile disponibile cu privire la proprietățile fizice/chimice, farmacologice și/sau toxicologice ale compusului care a fost obținut pe parcursul realizării celorlalte teste și studii cerute de prezenta directivă, cercetătorul stabilește apoi dacă este necesară studierea suplimentară a efectelor produsului asupra ecosistemelor individuale.
- 5.5. După caz, poate fi necesară studierea următoarelor aspecte:
- destinul și comportamentul în sol;
 - destinul și comportamentul în apă și aer;
 - efectele asupra organismelor acvatice;
 - efectele asupra organismelor altele decât cele țintă.

Aceste studii suplimentare se realizează în conformitate cu protocoalele pentru teste stabilite în anexa V la Directiva 67/548/CEE a Consiliului din 27 iunie 1967 privind apropierea legilor, regulamentelor și normelor administrative referitoare la clasificarea, ambalarea și etichetarea substanțelor periculoase ⁽¹⁾, sau, dacă aceste protocoale nu prevăd o finalitate adecvată, în conformitate cu alte protocoale recunoscute la nivel internațional privind produsul medicamentos veterinar și/sau substanța(e) activă(e) și/sau metaboliții excretați, după caz. Numărul și tipurile testelor și criteriilor pentru evaluarea acestora depind de stadiul cunoștințelor științifice în momentul depunerii cererii.

Capitolul II

Prezentarea datelor și documentelor

Ca orice lucrare științifică, dosarul testelor de siguranță include următoarele date:

- (a) o introducere în care este definit subiectul, însoțită de toate trimiterile bibliografice utile;
- (b) identificarea detaliată a substanței în curs de examinare, inclusiv:
 - denumirea nebrețată internațională (DNI);
 - denumirea dată de Uniunea internațională de chimie pură și aplicată (UICPA);
 - numărul CAS (Serviciul rezumatelor chimice);
 - clasificarea terapeutică și farmacologică;
 - sinonime și abrevieri;
 - formula structurală;
 - formula moleculară;
 - greutatea moleculară;
 - gradul de impuritate;
 - compoziția calitativă și cantitativă a impurităților;

⁽¹⁾ JO 196, 16.8.1967, p. 1. Directivă, astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 2000/33/CE a Comisiei (JO L 136, 8.6.2000, p. 90).

- descrierea proprietăților fizice;
 - punctul de topire;
 - punctul de fierbere;
 - presiunea vaporilor;
 - solubilitatea în apă și în solvenții organici, exprimată în g/l, indicându-se temperatura;
 - densitatea;
 - spectrele de refracție, rotație etc.;
- (c) un protocol experimental detaliat în care sunt prezentate motivele pentru eventuala omitere a anumitor teste din cele enumerate mai sus, o descriere a metodelor, aparatului și materialelor utilizate, detalii cu privire la specia, rasa sau sușa animalelor, locul în care acestea au fost obținute, numărul lor și condițiile în care au fost adăpostite și hrănite, precizându-se, *inter alia*, dacă nu au avut agenți patogeni specifici (SPF);
- (d) toate rezultatele obținute, indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nu. Datele originale trebuie descrise suficient de detaliat pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor. Ca explicație, rezultatele pot fi însoțite de ilustrații;
- (e) o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare, precum și variațiile datelor;
- (f) o discuție obiectivă a rezultatelor obținute, care să conducă la concluzii privind siguranța substanței, marja de siguranță a acesteia la animalul testat și la animalul țintă și posibilele efecte secundare, domeniile de aplicare, nivelurile dozelor active și posibilele incompatibilități;
- (g) o descriere detaliată și o discuție aprofundată a rezultatelor studiului siguranței reziduurilor în alimente și a relevanței acestuia pentru evaluarea potențialelor riscuri prezentate de reziduuri pentru oameni. Această discuție este urmată de propunerile pentru garantarea eliminării oricărui pericol față de om prin criteriile de evaluare recunoscute la nivel internațional, de exemplu, nici un efect observat la animale, propuneri pentru alegerea unui factor de siguranță și pentru o doză zilnică acceptabilă (DZA);
- (h) o discuție detaliată a tuturor riscurilor pentru persoanele care prepară produsul medicamentos sau îl administrează la animale, urmată de propuneri de măsuri în vederea reducerii acestor riscuri;
- (i) o discuție detaliată a riscurilor pe care utilizarea produsului medicamentos veterinar în condițiile practice propuse le-ar putea reprezenta pentru mediu, urmată de propuneri adecvate pentru reducerea acestor riscuri;
- (j) toate informațiile necesare pentru a informa clinicianul cât mai pe larg cu privire la utilitatea produsului propus. Această discuție este completată cu sugestii privind efectele secundare și posibilul tratament pentru reacțiile toxice acute la animalele cărora urmează să le fie administrat produsul;
- (k) un raport final de specialitate care prezintă o analiză critică detaliată a informațiilor menționate mai sus în lumina stadiului cunoștințelor științifice în momentul depunerii cererii, alături de un rezumat detaliat al tuturor rezultatelor testelor de siguranță relevante și de trimiteri bibliografice precise.

B. TESTAREA REZIDUURILOR

Capitolul I

Realizarea testelor

1. Introducere

În sensul prezentei directive, prin „reziduuri” se înțeleg toate substanțele active sau metaboliții acestora care rămân în carnea sau în celelalte alimente obținute din animalul căruia i-a fost administrat produsul medicamentos în cauză.

Obiectivul studierii reziduurilor este acela de a stabili dacă, în ce condiții și în ce măsură, persistă reziduurile în alimentele care provin din animalele tratate și de a stabili perioadele de așteptare care trebuie respectate pentru a elimina orice pericol pentru sănătatea umană și/sau dificultățile pentru prelucrarea industrială a alimentelor.

Evaluarea pericolului datorat reziduurilor presupune stabilirea prezenței sau absenței reziduurilor în animalele tratate în condițiile recomandate de utilizare și studierea efectelor acestor reziduuri.

Pentru produsele medicamentoase veterinare destinate utilizării la animale care sunt folosite ca surse de alimente, documentația referitoare la reziduuri trebuie să arate:

1. în ce măsură și pe ce durată persistă reziduurile produsului medicamentos veterinar sau metaboliților acestuia în țesuturile animalului tratat sau în alimentele obținute de la acesta;
2. că, pentru prevenirea oricăror riscuri pentru sănătatea consumatorului alimentelor obținute din animalele tratate sau a dificultăților pentru prelucrarea industrială a produselor alimentare, este posibil să se stabilească perioade de așteptare realiste care pot fi respectate în condițiile concrete din agricultură;
3. că sunt disponibile metode analitice practice adecvate pentru utilizarea de rutină pentru a verifica respectarea perioadei de așteptare.

2. **Metabolism și cinetica reziduurilor**

2.1. *Farmacocinetică (absorbție, distribuție, biotransformare, excreție)*

Obiectivul studiilor farmacocinetice cu privire la reziduurile produselor medicamentoase veterinare este acela de a evalua absorbția, distribuția, biotransformarea și excreția produsului la specia țintă.

Speciei țintă i se administrează produsul final, sau o formulă bioechivalentă, în doza maximă recomandată.

Având în vedere metoda de administrare, este descrisă detaliat măsura absorbției produsului medicamentos. Dacă se demonstrează că absorbția sistemică a produselor pentru aplicare topică este nesemnificativă, nu sunt necesare alte studii.

Este descrisă distribuția produsului medicamentos la animalul țintă; sunt luate în considerare posibilitatea fixării de proteinele plasmatiche sau pătrunderea în lapte sau ouă și acumularea de compuși lipofili.

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

2.2. *Eliminarea reziduurilor*

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

În diferite momente, după ce animalul utilizat pentru testare a primit ultima doză de produs medicamentos, se determină cantitățile de reziduuri prezente, cu ajutorul metodelor fizice, chimice sau biologice corespunzătoare; se specifică procedurile tehnice și fiabilitatea și sensibilitatea metodelor utilizate.

3. **Metodă analitică de rutină pentru detectarea reziduurilor**

Sunt propuse proceduri analitice realizabile pe parcursul unei examinări de rutină, care au un nivel de sensibilitate de o asemenea natură încât să permită detectarea cu certitudine a încălcărilor limitelor maxime permise ale reziduurilor.

Metoda analitică propusă este descrisă pe larg. Aceasta trebuie să fie validată și suficient de simplă pentru a fi utilizată în condiții normale de monitorizare de rutină a reziduurilor.

Se descriu următoarele caracteristici:

- specificitatea;
- acuratețea, inclusiv sensibilitatea;
- precizia;
- limita de detectare;
- limita de cuantificare;
- practicabilitatea și aplicabilitatea în condiții obișnuite de laborator;
- susceptibilitatea la interferență.

Adecvarea metodei analitice propuse se analizează în lumina stadiului cunoștințelor științifice în momentul depunerii cererii.

Capitolul II

Prezentarea datelor și documentelor

Ca orice lucrare științifică, dosarul privind testele referitoare la reziduuri include următoarele date:

- (a) o introducere în care este definit subiectul, însoțită de toate trimerile bibliografice utile;
- (b) identificarea detaliată a produsului medicamentos, inclusiv:
 - compoziția;
 - puritatea;
 - identificarea lotului;
 - relația cu produsul finit;
 - activitatea specifică și radiopuritatea substanțelor etichetate;
 - poziția în molecule a atomilor marcați;
- (c) un protocol experimental detaliat în care sunt prezentate motivele pentru eventuala omitere a anumitor teste din cele enumerate mai sus, o descriere a metodelor, aparatului și materialelor utilizate, detalii cu privire la specia, rasa sau sușa animalelor, locul în care acestea au fost obținute, numărul lor și condițiile în care au fost adăpostite și hrănite;
- (d) toate rezultatele obținute, indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nu. Datele originale ar trebui descrise suficient de detaliat pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor. Rezultatele pot fi însoțite de ilustrații;
- (e) o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare, precum și variațiile datelor;
- (f) o discuție obiectivă a rezultatelor obținute, urmată de propuneri pentru limitele maxime de reziduuri pentru substanțele active pe care le conține produsul, specificându-se reziduul de marcare și țesuturile țintă în cauză, și de propuneri privind perioadele de așteptare necesare pentru a garanta că în alimentele obținute de la animalele tratate nu sunt prezente reziduuri care ar putea constitui un pericol pentru consumatori;
- (g) un raport final de specialitate care prezintă o analiză critică detaliată a informațiilor menționate mai sus în lumina stadiului cunoștințelor științifice în momentul depunerii cererii, alături de un rezumat detaliat al tuturor rezultatelor testelor privind reziduurile și de trimeri bibliografice precise.

PARTEA 4

Testele preclinice și clinice

Datele și documentele care însoțesc cererile pentru autorizațiile de introducere pe piață în temeiul articolului 12 alineatul (3) litera (j) și a articolului 13 alineatul (1) se prezintă în conformitate cu dispozițiile din această parte.

Capitolul I

Cerințe preclinice

Studiile preclinice sunt necesare pentru a stabili activitatea farmacologică și toleranța produsului.

A. FARMACOLOGIE

A.1. ***Farmacodinamică***

Studiul farmacodinamicii urmează două linii distincte de abordare.

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

În al doilea rând, cercetătorul oferă o evaluare farmacologică globală a substanței active, referindu-se, în mod special, la posibilitatea efectelor secundare. În general, se studiază principalele funcții.

Cercetătorul identifică efectul căii de administrare, al formulei etc., asupra activității farmacologice a substanței active.

Dacă doza recomandată se apropie de cea susceptibilă de a provoca reacții adverse, studiile se intensifică.

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

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

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

A.2. *Farmacocinetica*

Informațiile farmacocinetice fundamentale privind o substanță activă nouă sunt în general utile într-un context clinic.

Obiectivele farmacocinetice pot fi clasificate în două domenii principale:

- (i) farmacocinetica descriptivă, care permite evaluarea parametrilor fundamentali cum ar fi epurarea organismului, volumul(ele) de distribuție, timpul mediu de rezistență etc.;
- (ii) utilizarea acestor parametri pentru studierea relațiilor dintre regimul de administrare, concentrația în plasmă și în țesuturi și efectele farmacologice, terapeutice sau toxice.

La specia țintă, studiile farmacocinetice sunt, de regulă, necesare, pentru a utiliza produsele medicamentoase cu cea mai mare eficacitate și siguranță posibilă. Aceste studii sunt utile mai ales pentru a ajuta clinicianul la stabilirea regimurilor de administrare (calea și locul de administrare, doza, intervalul dintre doze, numărul de administrări etc.) și să adopte regimuri de administrare în funcție de anumite variabile populaționale (de exemplu, vârstă, boală). Aceste studii pot fi mai eficiente la anumite animale și în general oferă mai multe informații decât studiile clasice de titrare a dozelor.

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

A.2.1. *Biodisponibilitatea/bioechivalența*

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

- atunci când se compară o nouă formulă a unui produs medicamentos cu cea existentă;
- atunci când se compară o nouă metodă sau cale de administrare cu una stabilită;
- în toate cazurile menționate la articolul 13 alineatul (1).

B. TOLERANȚA LA SPECIA ȚINTĂ

Obiectivul acestui studiu, care se realizează pe toate speciile de animale cărora le este destinat produsul medicamentos, este acela de a efectua teste de toleranță locală și generală menite să stabilească o doză tolerată suficient de mare pentru a permite o marjă de siguranță adecvată și simptomele clinice de intoleranță utilizând calea sau căile recomandate, în măsura în care la acest rezultat se poate ajunge prin mărirea dozei terapeutice și/sau a duratei tratamentului. Raportul privind aceste studii cuprinde cât mai multe detalii posibile referitoare la efectele farmacologice și reacțiile adverse anticipate; acestea din urmă se evaluează acordându-se atenția cuvenită faptului că animalele utilizate pot fi extrem de valoroase.

Produsul medicamentos se administrează cel puțin pe calea de administrare recomandată.

C. REZISTENȚA

Datele privind apariția organismelor rezistente sunt necesare în cazul produselor medicamentoase utilizate pentru prevenirea sau tratarea bolilor infecțioase sau a infestărilor parazite la animale.

Capitolul II

Cerințe clinice

1. Principii generale

Obiectivul studiilor clinice este acela de a demonstra sau de a confirma efectul produsului medicamentos veterinar după administrarea dozei recomandate, de a specifica indicațiile și contraindicațiile acestuia în funcție de specie, vârstă, rasă și sex, instrucțiunile de utilizare, eventualele reacții adverse pe care le-ar putea avea, precum și siguranța și toleranța sa în condiții normale de utilizare.

În lipsa unei justificări, studiile clinice se realizează cu animale de control (studii clinice controlate). Efectul obținut se compară cu un placebo sau cu absența tratamentului și/sau cu efectul unui produs medicamentos autorizat despre care se știe că are valoare terapeutică. Se raportează toate rezultatele obținute, indiferent dacă acestea sunt pozitive sau negative.

Se specifică metodele utilizate pentru stabilirea diagnosticului. Rezultatele sunt prezentate utilizându-se criterii cantitative sau criterii clinice convenționale. Se utilizează și se justifică metode statistice adecvate.

În cazul unui produs medicamentos veterinar destinat în principal utilizării în scopul optimizării performanței, se acordă o atenție deosebită:

- randamentului produselor de origine animală;
- calității produselor de origine animală (calități organoleptice, nutriționale, igienice și tehnologice);
- eficacității nutriționale și creșterii animalului;
- stării generale a sănătății animalului.

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

Atunci când, în privința unor indicații terapeutice, solicitantul poate să demonstreze că nu este în măsură să ofere date amănunțite privind efectul terapeutic, deoarece:

- (a) indicațiile pentru produsul medicamentos în cauză se întâlnesc atât de rar, încât solicitantul nu are posibilitatea să prezinte dovezi amănunțite sau
- (b) la stadiul actual al cunoștințelor științifice, nu se pot prezenta informații amănunțite;

autorizația de introducere pe piață poate fi acordată numai sub rezerva următoarelor condiții:

- (a) produsul medicamentos în cauză se va elibera numai pe baza unei prescripții veterinare și, în anumite cazuri, va putea fi administrat numai sub supraveghere veterinară strictă;
- (b) prospectul însoțitor și toate celelalte informații atrag atenția veterinarului practician asupra faptului că informațiile existente referitoare la produsul medicamentos în cauză sunt încă incomplete în anumite privințe determinate.

2. Realizarea studiilor

Toate studiile clinice se realizează în conformitate cu un protocol de studiu verificat în amănunțime, care se înregistrează în scris înainte începerii studiului. Bunăstarea animalelor implicate în aceste studii face obiectul supravegherii veterinare și este luată pe deplin în considerare la elaborarea tuturor protocoalelor de studiu pe întreg parcursul realizării studiului.

Sunt necesare proceduri scrise prestabilite, sistematizate, pentru organizarea, realizarea, colectarea datelor, documentarea și verificarea studiilor clinice.

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

Exceptând cazurile în care studiul se realizează după metoda oarbă, dispozițiile din articolele 58, 59 și 60 privind etichetarea produselor medicamentoase veterinare se aplică prin analogie cu etichetarea formulelor destinate utilizării în studiile clinice veterinare. În toate cazurile, pe etichetă figurează, proeminent și indelibil, cuvintele „numai pentru uz în teste clinice veterinare”.

Capitolul III

Date și documente

Ca orice lucrare științifică, dosarul privind eficacitatea include o introducere în care este definit subiectul, însoțită de toate trimerile bibliografice utile.

Întreaga documentație preclinică și clinică trebuie să fie suficient de amănunțită pentru a permite o apreciere obiectivă. Se raportează toate studiile și testele, indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nefavorabile solicitantului.

1. Fișele de observații clinice

Ori de câte ori este posibil, informațiile furnizate includ rezultatele:

- (a) testelor care demonstrează acțiunile farmacologice;
- (b) testelor care demonstrează mecanismele farmacologice care stau la baza efectului terapeutic;
- (c) testelor care demonstrează principalele procese farmacocinetice.

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

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

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

Omiterea totală sau parțială a acestor date trebuie explicată.

2.1. Fișele de observații clinice

Toate informațiile sunt prezentate de cercetători prin intermediul unor fișe de observații separate în cazul tratamentului individual și al unor fișe de observații colective în cazul tratamentului colectiv.

Datele prezentate iau forma următoare:

- (a) numele, adresa, funcția și calificările cercetătorului responsabil;
- (b) locul și data tratamentului; numele și adresa proprietarului animalelor;

- (c) detalii privind protocolul de studiu, care cuprinde o descriere a metodelor utilizate, inclusiv metodele de randomizare și metoda oarbă, detalii privind, de exemplu, calea de administrare, programul de administrare, doza, identificare animalelor participante la studiu, specia, rasa, sau sușa, vârsta, greutatea, starea fiziologică;
- (d) metoda de creștere și hrănire, precizându-se compoziția alimentelor și natura și cantitatea tuturor aditivilor din alimente;
- (e) un studiu de caz (pe cât de complet posibil), apariția și evoluția eventualelor boli intercurrente;
- (f) diagnosticul și mijloacele utilizate pentru stabilirea acestuia;
- (g) simptomele și severitatea bolii, dacă este posibil, după criteriile convenționale;
- (h) identificarea exactă a formulei clinice utilizate în cadrul studiului;
- (i) dozarea produsului medicamentos, metoda, calea și frecvența de administrare și, dacă există, precauțiile care trebuie urmate pe parcursul administrării (durata injecției etc.);
- (j) durata tratamentului și a perioadei de observație ulterioară;
- (k) toate detaliile privind produsele medicamentoase (altele decât cele care fac obiectul studiului) care au fost administrate în perioada examinării, fie înainte, fie simultan cu produsul testat și, în acest ultim caz, detalii privind interacțiunile observate;
- (l) toate rezultatele testelor clinice (inclusiv rezultatele nefavorabile sau negative), specificându-se integral observațiile clinice și rezultatele testelor obiective ale activității (analize de laborator, teste fiziologice), necesare pentru a evalua aplicarea; tehnicile utilizate trebuie specificate, iar semnificația eventualelor discrepanțe dintre rezultate trebuie explicată (de exemplu, discrepanțe cu privire la metodă, diferențe între indivizi sau între efectele medicației); simpla demonstrare a efectului farmacodinamic la animale nu este suficientă pentru a justifica concluziile privind efectul terapeutic;
- (m) toate datele legate de orice efecte neintenționate, indiferent dacă sunt vătămătoare sau nu, și de măsurile luate în consecință; dacă este posibil, se studiază legătura cauză-efect;
- (n) efectele asupra performanței animalelor (de exemplu, ouarea, producerea de lapte și funcția reproductivă);
- (o) efectele asupra calității alimentelor obținute de la animalele tratate, mai ales în cazul produselor medicamentoase destinate utilizării în scopul optimizării performanței;
- (p) o concluzie privind fiecare caz individual sau, dacă este vorba de un tratament colectiv, fiecare caz colectiv.

Omiterea unuia sau mai multe din elementele (a)-(p) trebuie justificată.

Titularul autorizației de introducere pe piață ia toate măsurile necesare pentru a se asigura că documentele originale, care au format baza datelor furnizate, sunt păstrate timp de cel puțin cinci ani după ce produsul medicamentos veterinar nu mai este autorizat.

2.2. Rezumatul și concluziile observațiilor clinice

Pentru fiecare studiu clinic, observațiile clinice se rezumă într-un sinopsis al studiilor și al rezultatelor acestora, indicându-se în special:

- (a) numărul de controale, numărul de animale tratate, fie individual fie colectiv, cu o clasificare în funcție de specie, rasă sau sușă, vârstă și sex;
- (b) numărul animalelor retrase prematur din studiu și motivele acestei retrageri;
- (c) în cazul animalelor de control, dacă acestea:
 - nu au primit tratament;
 - au primit un placebo;
 - au primit un alt produs medicamentos autorizat, cu efect cunoscut;
 - au primit substanța activă care face obiectul studiului, sub o altă formulă sau pe o altă cale;

- (d) frecvența reacțiilor adverse observate;
- (e) observații cu privire la efectele asupra performanței animalelor (de exemplu, ouarea, producerea de lapte, funcția reproductivă și calitatea alimentelor);
- (f) detalii privind animalele participante la test care pot fi supuse unui risc mai mare datorat vârstei, modului de creștere sau alimentare sau destinației lor sau a căror stare patologică necesită o atenție specială;
- (g) o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare.

În final, cercetătorul formulează concluzii generale pe baza datelor experimentale, exprimând o opinie cu privire la inocuitatea produsului medicamentos în condițiile propuse de utilizare, efectul terapeutic al acestuia și orice informații utile referitoare la indicații și contraindicații, dozare și durata medie a tratamentului și, după caz, la eventualele interacțiuni observate cu alte produse medicamentoase sau aditivi din alimente, precum și orice precauții speciale care trebuie luate în timpul tratamentului, precum și simptomele clinice ale supradozării.

Pentru produsele cu combinație fixă, cercetătorul formulează concluzii și cu privire la siguranța și la eficacitatea produsului în comparație cu administrarea separată a substanțelor active implicate.

3. Raportul final al specialiștilor

Raportul final al specialiștilor prezintă o analiză critică detaliată a întregii documentații preclinice și clinice, în lumina stadiului cunoștințelor științifice în momentul depunerii cererii, alături de un rezumat detaliat al rezultatelor testelor și studiilor prezentate și de trimiteri bibliografice precise.

TITLUL II

Cerințe privind produsele medicamentoase veterinare imunologice

Fără a aduce atingere cerințelor specifice stabilite de legislația comunitară pentru controlul și eradicarea bolilor animalelor, produselor medicamentoase veterinare imunologice li se aplică următoarele cerințe.

PARTEA 5

Rezumatul dosarului

A. DATE ADMINISTRATIVE

Se identifică produsul medicamentos veterinar imunologic care constituie obiectul cererii cu denumirea acestuia și denumirea substanțelor active, împreună cu concentrația și forma farmaceutică, metoda și calea de administrare și o descriere a prezentării comerciale finale a produsului.

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

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

La datele administrative se anexează copii ale documentelor care atestă că fabricantul este autorizat să producă produse medicamentoase veterinare imunologice, conform definiției din articolul 44 (cu o scurtă descriere a sediului de producție). În plus, se furnizează o listă a organismelor implicate la sediul de producție.

Solicitantul furnizează o listă a țărilor în care s-a acordat autorizația, copii ale tuturor rezumatelor caracteristicilor produsului, în conformitate cu articolul 14, aprobate de statele membre, precum și o listă a țărilor în care a fost depusă o cerere.

B. REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Solicitantul propune un rezumat al caracteristicilor produsului, în conformitate cu articolul 14.

În plus, solicitantul furnizează una sau mai multe mostre sau machete ale prezentării comerciale a produsului medicamentos veterinar imunologic, împreună cu un prospect, dacă acesta este solicitat.

C. RAPOARTELE SPECIALIȘTILOR

Conform articolului 15 alineatele (2) și (3), trebuie să se prezinte rapoarte ale specialiștilor privind toate aspectele documentației.

Fiecare raport al specialiștilor conține o evaluare critică a diferitelor studii și/sau examene efectuate în conformitate cu prezenta directivă și prezintă toate datele relevante pentru evaluare. În avizul său, specialistul specifică dacă au fost oferite suficiente garanții cu privire la calitatea, siguranța și eficacitatea produsului în cauză. Un rezumat factual nu este suficient.

Toate datele importante se prezintă pe scurt într-un apendice la raportul specialistului, redactat, ori de câte ori este posibil, sub formă de tabele sau grafice. Raportul specialistului și rezumatele fac trimiteri precise la informațiile cuprinse în documentația principală.

Fiecare raport este redactat de către o persoană având calificarea și experiența necesară. Specialistul semnează și datează raportul și anexează la acesta o scurtă descriere a studiilor, formării și experienței sale profesionale. Se declară relațiile profesionale ale specialistului cu solicitantul.

PARTEA 6

Teste analitice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice) asupra produselor medicamentoase veterinare imunologice

Toate metodele de testare utilizate corespund stadiului progresului științific din momentul respectiv și sunt metode validate; se prezintă rezultatele studiilor de validare.

Descrierea metodei(lor) de testare se face într-un mod detaliat, suficient de precis, astfel încât să fie posibilă reproducerea acestora în cadrul testelor de control solicitate de către autoritatea competentă; se descrie suficient de detaliat orice aparat sau echipament special care se poate utiliza și, dacă este posibil, se prezintă și o schemă a acestuia. Se adaugă formulele reactivilor de laborator, dacă este necesar, pentru fiecare metodă de fabricație. Pentru metodele de testare incluse în Farmacopeea europeană sau în farmacopeea unui stat membru, descrierea menționată se poate înlocui printr-o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.

A. DATE CALITATIVE ȘI CANTITATIVE ALE COMPONENTELOR

Datele și documentele aferente cererii pentru autorizația de introducere pe piață în temeiul articolului 12 alineatul (3) litera (c) se prezintă în conformitate cu următoarele cerințe.

1. Date calitative

„Datele calitative” ale tuturor componentelor produsului medicamentos imunologic reprezintă denumirea sau descrierea următoarelor:

- substanța(e) activă(e);
- componentele adjuvanților;
- componenta(e) excipienților, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv conservanți, stabilizatori, emulsifianți, coloranți, substanțe aromatizante, substanțe aromatice, marcatori etc.
- componentele formei farmaceutice administrate animalelor.

La aceste date se adaugă orice alte date relevante referitoare la recipient și, după caz, la modul de închidere, împreună cu detalii ale dispozitivelor cu ajutorul cărora se utilizează sau se administrează produsul medicamentos veterinar imunologic și care se livrează împreună cu produsul medicamentos.

2. „Terminologia uzuală”, ce urmează să se utilizeze la descrierea componentelor produselor medicamentoase veterinare imunologice, reprezintă, prin derogare de la aplicarea celorlalte dispoziții din articolul 12 alineatul (3) litera (c):

- pentru substanțele care apar în Farmacopeea europeană sau, dacă nu, în farmacopeea națională a unuia din statele membre, titlul principal al monografiei în cauză, cu trimitere la farmacopeea respectivă;

- pentru alte substanțe, denumirea internațională nebrețată recomandată de Organizația Mondială a Sănătății, la care se poate adăuga altă denumire nebrețată sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă; substanțele care nu au o denumire internațională nebrețată sau o denumire științifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare a acestora și a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, orice alte detalii relevante,
- pentru coloranți, denumirea prin codul „E”, care le este atribuită în Directiva 78/25/CEE.

3. Date cantitative

Pentru a da „datele cantitative” ale substanțelor active ale unui produs medicamentos veterinar imunologic, este necesar să se specifice ori de câte ori este posibil, numărul organismelor, conținutul specific de proteine, masa, numărul de unități internaționale (UI) sau de unități de activitate biologică, fie pe unitate de doză fie pe volum, și luându-se în considerare adjuvantul și componentele excipienților, masa sau volumul fiecăreia dintre acestea, avându-se în vedere detaliile prevăzute la secțiunea B.

Dacă a fost definită o unitate internațională de activitate biologică, se utilizează aceasta.

Unitățile de activitate biologică pentru care nu există date publicate se exprimă într-un asemenea mod încât să ofere informații clare cu privire la activitatea ingredientelor, de exemplu, precizându-se efectul imunologic pe care se bazează metoda de determinare a dozei.

4. Dezvoltarea farmaceuticii

Se oferă o explicație cu privire la compoziție, componente și recipiente, explicație susținută cu date științifice referitoare la dezvoltarea farmaceuticii. Trebuie să se declare supradozarea la fabricație și să se prezinte justificarea acesteia. Se demonstrează eficacitatea oricărui sistem de conservare.

B. DESCRIEREA METODEI DE FABRICAȚIE A PRODUSULUI FINIT

Descrierea metodei de fabricație anexată la cererea pentru autorizația de introducere pe piață în temeiul articolului 12 alineatul (3) litera (d) se redactează astfel încât să ofere o descriere corespunzătoare a naturii operațiilor utilizate.

În acest sens, descrierea include cel puțin următoarele:

- diferitele etape de fabricație (inclusiv procedurile de purificare), astfel încât să se poată aprecia reproductibilitatea procedurii de fabricație și riscurile efectelor adverse asupra produsului finit, cum ar fi contaminarea microbiologică;
- pentru fabricația continuă, toate detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității și constanței fiecărui lot de produs finit;
- menționarea substanțelor care nu pot fi recuperate pe parcursul fabricației;
- detalii privind amestecul, cu date cantitative referitoare la toate substanțele utilizate;
- definirea etapei din procesul de fabricație în care sunt prelevate mostre pentru controalele de pe parcursul fabricației.

C. PRODUCȚIA ȘI CONTROLUL MATERIILOR PRIME

În sensul prezentei secțiuni, prin „materii prime” se înțeleg toate componentele utilizate în producerea produsului medicamentos veterinar imunologic. Mediile de cultură utilizate pentru producția de substanțe active se consideră o singură materie primă.

Pentru:

- o substanță activă care nu este descrisă în Farmacopeea europeană sau în farmacopeea unui stat membru
sau
- o substanță activă descrisă în Farmacopeea europeană sau în farmacopeea unui stat membru preparată printr-o metodă care ar putea să lase impurități care nu sunt menționate în monografia farmacopeei, și a cărei calitate nu poate fi suficient controlată prin monografia respectivă,

care este produsă de o persoană alta decât solicitantul, acesta din urmă poate lua măsurile necesare pentru ca descrierea detaliată a metodei de fabricație, a controlului calității pe parcursul procesului de fabricație și a validării procesului să fie furnizată direct la autoritățile competente de către producătorul substanței active. În acest caz, cu toate acestea, producătorul pune la dispoziția solicitantului toate datele care ar putea să-i fie necesare acestuia din urmă pentru a-și asuma responsabilitatea pentru produsul medicamentos. Producătorul confirmă, în scris, solicitantului că va asigura producerea unor loturi constante și faptul că procesul de fabricație sau specificațiile tehnice nu se modifică fără informarea solicitantului. Documentele și datele care susțin cererea pentru aceste modificări se prezintă autorităților competente.

Datele și documentele care se anexează la cererea pentru autorizația de introducere pe piață conform articolului 12 alineatul (3) literele (i) și (j) și articolul 13 alineatul (1) includ rezultatele testelor privind controlul calității tuturor componentelor utilizate și se prezintă în conformitate cu dispozițiile următoare.

1. **Materiile prime prezentate în farmacopei**

Monografiile *Farmacopeei europene* se aplică la toate substanțele care sunt prezentate în aceasta.

În privința altor substanțe, fiecare stat membru poate solicita consultarea propriei farmacopei naționale pentru produsele fabricate pe teritoriul său.

Componentele care îndeplinesc condițiile din Farmacopeea europeană sau din farmacopeea unuia dintre statele membre se pot considera ca fiind în conformitate cu articolul 12 alineatul (3) litera (i). În acest caz, descrierea metodelor de analiză se poate înlocui cu o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.

Trimiterile la farmacopeile țărilor terțe pot fi admise în cazurile în care substanța nu este descrisă nici în *Farmacopeea europeană* nici în farmacopeile naționale în cauză; în acest caz, se prezintă monografia, însoțită, după caz, de o traducere pentru care responsabil este solicitantul.

Coloranții îndeplinesc, în toate cazurile, cerințele prevăzute la Directiva 78/25/CEE a Consiliului.

Testele de rutină realizate pentru fiecare lot de materii prime trebuie să fie conforme cu cererea pentru autorizația de introducere pe piață. Dacă se utilizează alte teste decât cele menționate în farmacopee, trebuie prezentată dovada îndeplinirii condițiilor de calitate din farmacopee de către materiile prime.

În cazurile în care o specificație sau alte dispoziții dintr-o monografie a *Farmacopeei europene* sau din farmacopeea națională a unui stat membru ar putea să fie insuficientă pentru asigurarea calității substanței, autoritățile competente pot solicita titularului autorizației de introducere pe piață specificații mai adecvate.

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

În cazurile în care o materie primă nu este descrisă nici în *Farmacopeea europeană*, nici în farmacopeea unui stat membru, se poate accepta respectarea monografiei farmacopeei unei țări terțe; în aceste cazuri, solicitantul prezintă o copie a monografiei, la care adaugă, dacă este necesar, validarea metodelor de testare conținute în monografie și o traducere, după caz. Pentru ingredientele active, se prezintă o demonstrație a capacității monografiei de a controla în mod suficient calitatea acestora.

2. **Materiile prime care nu sunt enumerate într-o farmacopee**

2.1. *Materiile prime de origine biologică*

Descrierea este prezentată sub forma unei monografii.

Ori de câte ori este posibil, fabricarea vaccinurilor se realizează cu un sistem de serii de însămânțare și bănci de celule stabilite. Pentru producția produselor medicamentoase veterinare imunologice care constau din seruri, se indică originea, starea generală a sănătății și starea imunologică a animalelor producătoare; se utilizează amestecuri definite de materiale sursă.

Se face o descriere a originii și istoricului materiilor prime și se documentează. Pentru materiile prime obținute prin ingineria genetică, aceste informații includ detalii cum ar fi descrierea celulelor sursă sau a sușelor, crearea vectorului de expresie (denumire, origine, funcția repliconului, regulatorul promotorului și alte elemente reglatoare), controlul secvenței de ADN sau ARN efectiv inserate, secvențele oligonucleotidice ale vectorului plasmid din celule, plasmidul utilizat pentru cotransfecție, genele adăugate sau eliminate, proprietățile biologice ale structurii finale și ale genelor exprimate, numărul de copii și stabilitatea genetică.

Materialele de însămânțare, inclusiv băncile de celule și serul brut, pentru producția de antiser sunt supuse testelor de identificare, studiindu-se agenții externi.

Sunt prezentate informații cu privire la toate substanțele de origine biologică întrebuițate în oricare din etapele procedurii de producție. Aceste informații includ următoarele:

- detalii cu privire la sursa materialelor;
- detalii cu privire la toate procesele de prelucrare, purificare și inactivare aplicate, cu informații privind validarea acestor procese și controalele de pe parcursul lor;
- detalii privind toate testele de contaminare efectuate pe fiecare lot de substanță.

Dacă se constată sau se presupune prezența unor agenți externi, materialul corespunzător este îndepărtat sau se utilizează, în circumstanțe excepționale, numai dacă prelucrarea ulterioară a produsului asigură eliminarea și/sau inactivarea acestora; eliminarea și/sau inactivarea acestor agenți externi trebuie demonstrată.

Când se utilizează bănci de celule, se atestă menținerea caracteristicilor celulare neschimbate până la nivelul cel mai înalt de reînsămânțare utilizat pentru fabricație.

Pentru vaccinurile atenuate vii, trebuie furnizate dovezi ale stabilității caracteristicilor de atenuare ale sușei.

Dacă este necesar, sunt prezentate mostre ale materiei prime biologice sau ale reactanților utilizați în procedurile de testare, pentru a permite autorității competente să ia măsurile necesare pentru realizarea de teste de control.

2.2. *Materiile prime de origine nebiologică*

Descrierea este prezentată sub forma unei monografii, cu următoarele rubrici:

- denumirea materiei prime, care îndeplinește condițiile din secțiunea A punctul 2, la care se adaugă orice sinonime comerciale sau științifice;
- descrierea materiei prime, într-o formă similară celei utilizate în articolele descriptive din Farmacopeea europeană;
- funcția materiei prime;
- metodele de identificare;
- puritatea se descrie cu referire la totalitatea impurităților previzibile, în special cele care pot avea un efect dăunător și, dacă este necesar, cele care, având în vedere combinația de substanțe la care se referă cererea, ar putea să influențeze negativ stabilitatea produsului medicamentos sau să denatureze rezultatele analitice. Este prezentată o descriere succintă a testelor efectuate pentru a stabili puritatea fiecărui lot de materie primă;
- toate precauțiile care ar putea să fie necesare în timpul depozitării materiei prime și, dacă este necesar, se indică termenul de garanție al acesteia.

D. MĂSURI SPECIALE PRIVIND PREVENIREA TRANSMITERII ENCEFALOPATIILOR SPONGIFORME BOVINE

Solicitantul trebuie să demonstreze că produsul medicamentos veterinar este fabricat conform Notei de îndrumare privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul produselor medicamentoase veterinare și a actualizărilor acesteia, publicate de către Comisie în volumul 7 al publicației sale, „Normele de reglementare a produselor medicamentoase în Comunitatea Europeană”.

E. TESTELE DE CONTROL PE PARCURSUL PRODUCȚIEI

1. Datele și documentele care se anexează la cererea pentru autorizația de introducere pe piață conform articolului 12 alineatul (3) literele (i) și (j) și articolului 13 alineatul (1) includ date referitoare la testele de control realizate asupra produselor intermediare în vederea verificării consecvenței procesului de producție și a produsului finit.

2. Pentru vaccinurile inactivate sau detoxificate, inactivarea sau detoxificarea se testează în fiecare etapă a producției, imediat după procesul de inactivare sau detoxificare.

F. TESTELE DE CONTROL AL PRODUSULUI FINIT

Datele și documentele care se anexează la cererea pentru autorizația de introducere pe piață conform articolului 12 alineatul (3) literele (i) și (j) și articolului 13 alineatul (1) includ informații privind testele de control realizate pe produsul finit. 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 prezentată dovada că produsul finit ar putea, dacă este testat conform acestor monografii, să îndeplinească condițiile de calitate din acea farmacopee, pentru forma farmaceutică în cauză. În cererea pentru autorizația de introducere pe piață se prezintă testele care se realizează, în mod obișnuit, la fiecare lot de produs finit. Se precizează frecvența testelor care nu se realizează pe fiecare lot. Se indică valorile limită pentru livrare.

1. Caracteristicile generale ale produsului finit

Printre testările produsului finit se includ câteva teste pentru controlul caracteristicilor generale ale unui produs, chiar dacă acestea au fost realizate pe parcursul procesului de fabricație.

Aceste teste se referă, unde este cazul, la verificarea maselor medii și a abaterilor maxime, la teste mecanice, fizice, chimice sau microbiologice, la caracteristicile fizice, ca densitatea, pH-ul, indicele de refracție etc. Pentru fiecare din aceste caracteristici, solicitantul stabilește, în fiecare caz în parte, specificații, cu limite de încredere adecvate.

2. Identificarea și analiza cantitativă a substanței(lor) active

Pentru toate testele, descrierea tehnicilor de analiză a produsului finit cuprinde detalii suficiente de precizie pentru a putea fi reproduse cu ușurință.

Analiza cantitativă a activității biologice a substanței(lor) active se realizează fie pe un eșantion reprezentativ din lotul din producție, fie pe un număr de doze standard analizate individual.

Dacă este necesar, se realizează un test specific de identificare.

În anumite cazuri excepționale în care analiza cantitativă a substanțelor active care sunt foarte numeroase sau prezente în cantități foarte mici ar necesita o cercetare complicată, dificil de realizat pe fiecare lot de producție, se poate omite analiza cantitativă a uneia sau mai multor substanțe active, cu condiția ca aceste analize cantitative să se realizeze în etape intermediare cât mai tardive posibil ale procesului de producție. Exceptarea respectivă nu se poate extinde la caracterizarea substanțelor în cauză. La acest procedeu simplificat se adaugă o metodă de determinare cantitativă, care, după introducerea pe piață a produsului medicamentos, să permită verificarea, de către autoritatea competentă, a faptului că produsul medicamentos este conform cu formula sa.

3. Identificarea și analiza cantitativă a adjuvanților

În măsura în care sunt disponibile proceduri de testare, cantitatea și natura adjuvantului și a componentelor acestuia se verifică pe produsul finit.

4. Identificarea și analiza cantitativă a excipienților

În măsura în care este necesar, se realizează, cel puțin, teste de identificare a excipientului(ților).

Metoda de testare propusă pentru identificarea coloranților trebuie să permită o verificare cu privire la acceptabilitatea acestor substanțe în temeiul Directivei 78/25/CEE.

Pentru agenții de conservare, este obligatoriu un test al limitei superioare și al celei inferioare; testul limitei superioare este obligatoriu pentru orice alți excipienți susceptibili de a cauza o reacție adversă.

5. Testele de siguranță

Pe lângă rezultatele testelor prezentate în conformitate cu partea 7 a prezentei anexe, trebuie prezentate informații cu privire la testele de siguranță. De preferință, aceste teste sunt studii de supradozare efectuate pe cel puțin una din cele mai sensibile din speciile țintă și pentru cea mai puțin recomandată cale de administrare, care reprezintă cel mai mare risc.

6. Testul de sterilitate și puritate

Se realizează teste adecvate pentru a demonstra absența contaminării cu agenți externi sau alte substanțe, în funcție de natura produsului medicamentos veterinar imunologic, metoda și condițiile de fabricație.

7. Inactivarea

După caz, pe produsul finit în recipientul final se efectuează un test pentru a se verifica inactivarea.

8. Umiditatea reziduală

Pentru fiecare lot de produs liofilizat, se testează umiditatea reziduală.

9. Constanța loturilor

Pentru a garanta că eficacitatea produsului este reproductibilă de la lot la lot și pentru a demonstra conformitatea cu specificațiile, pe fiecare lot de produs finit se realizează teste de potență bazate pe metode *in vitro* sau *in vivo*, incluzând materiale de referință adecvate, dacă acestea sunt disponibile, cu limite de încredere adecvate; în circumstanțe excepționale, se pot realiza teste de potență într-un stadiu intermediar, cât mai tardiv posibil, din procesul de producție.

G. TESTELE DE STABILITATE

Datele și documentele care se anexează la cererea pentru autorizația de introducere pe piață conform articolului 12 alineatul (3) literele (f) și (i) se prezintă în conformitate cu următoarele cerințe.

Este prezentată o descriere a testelor efectuate pentru a dovedi termenul de valabilitate propus de solicitant. Aceste teste reprezintă întotdeauna studii în timp real; ele se realizează pe un număr suficient de loturi în funcție de procesul de producție descris și pe produsele păstrate în recipientul(e) final(e); aceste teste includ teste de stabilitate biologică și fizico-chimică.

Concluziile conțin rezultatele analizelor, justificând termenul de valabilitate propus în toate condițiile de păstrare propuse.

Pentru produsele administrate în alimente, este necesară și furnizarea de informații cu privire la termenul de valabilitate al produsului, în diferite etape ale amestecului, când este amestecat în conformitate cu instrucțiunile recomandate.

Dacă un produs finit trebuie reconstituit înaintea administrării, sunt necesare detalii cu privire la termenul de valabilitate recomandat al produsului reconstituit. Sunt prezentate date în sprijinul termenului de valabilitate propus al produsului reconstituit.

PARTEA 7**Testarea siguranței****A. INTRODUCERE**

1. Testele de siguranță indică potențialele riscuri ale produsului medicamentos veterinar imunologic care ar putea apărea la animale în condițiile propuse de utilizare: acestea se evaluează în raport cu beneficiile potențiale ale produsului.

Dacă produsele medicamentoase veterinare imunologice constau din organisme vii, mai ales cele transmisibile prin animalele vaccinate, trebuie evaluat riscul potențial pentru animalele nevaccinate din aceeași specie sau din oricare altă specie potențial expusă.

2. Datele și documentele care se anexează la cererea pentru autorizația de introducere pe piață conform articolului 12 alineatul (3) litera (j) și articolului 13 alineatul (1) se prezintă în conformitate cu cerințele din secțiunea B.
3. Statele membre asigură realizarea testelor de laborator în conformitate cu principiile bunei practici de laborator, stabilite de Directivele 87/18/CEE și 88/320/CEE ale Consiliului.

B. CERINȚE GENERALE

1. Testele de siguranță se realizează pe specia țintă.
2. Doza utilizată o reprezintă acea cantitate de produs indicată pentru utilizare și care conține titlul maxim sau potența pentru care se depune cererea.
3. Mostra utilizată pentru testele de siguranță se prelevează dintr-un lot sau loturi produse în conformitate cu procesul de fabricație descris în cererea pentru autorizația de introducere pe piață.

C. TESTELE DE LABORATOR**1. Siguranța administrării unei singure doze**

Produsul medicamentos veterinar imunologic se administrează în doza recomandată și pe calea de administrare recomandată la animalele din fiecare specie și categorie cărora le este destinat produsul, inclusiv la animalele cu vârsta minimă necesară pentru administrare. Animalele sunt ținute sub observație și examinate în vederea studierii semnelor de reacții sistemice și locale. După caz, aceste studii includ examinări detaliate *post mortem*, macroscopice și microscopice, ale zonei unde a fost efectuată injecția. Se înregistrează alte criterii obiective, cum ar fi temperatura rectală și măsurători ale performanțelor.

Animalele sunt ținute sub observație și examinate până în momentul în care nu se mai preconizează nici o reacție, însă în orice caz, perioada de observație și examinare este de cel puțin 14 zile după administrare.

2. Siguranța unei singure administrări a unei supradoze

Categoriilor celor mai sensibile de animale din speciile țintă li se administrează, pe fiecare din căile de administrare recomandate, o supradoză a produsului medicamentos veterinar imunologic. Animalele sunt ținute sub observație și examinate în vederea studierii semnelor de reacții sistemice și locale. Se înregistrează alte criterii obiective, cum ar fi temperatura rectală și măsurători ale performanțelor.

Animalele sunt ținute sub observație și examinate cel puțin 14 de zile după administrare.

3. Siguranța administrării repetate a unei doze

Pentru a evidenția efectele adverse cauzate de o asemenea administrare, poate fi necesară administrarea repetată a unei doze. Aceste teste se realizează pe cele mai sensibile categorii ale speciei țintă, pe calea recomandată de administrare.

Animalele sunt ținute sub observație și examinate cel puțin 14 zile după ultima administrare, în vederea studierii semnelor de reacții sistemice și locale. Se înregistrează alte criterii obiective, cum ar fi temperatura rectală și măsurători ale performanțelor.

4. Studiul funcției reproductive

Un studiu al funcției reproductive este luat în considerare dacă datele sugerează că materia primă din care este derivat produsul ar putea reprezenta un posibil factor de risc. Funcția reproductivă a masculilor și a femelelor negestante și gestante se studiază la doza recomandată și pe fiecare din căile de administrare recomandate. În plus, se studiază efectele nocive asupra progeniei, precum și efectele teratogene și avortive.

Aceste studii pot face parte din studiile de siguranță descrise la punctul 1.

5. Examinarea funcțiilor imunologice

Dacă produsul medicamentos veterinar imunologic ar putea avea efecte adverse asupra răspunsului imun al animalului vaccinat sau al progeniei acestuia, se realizează teste adecvate ale funcțiilor imunologice.

6. Cerințe speciale pentru vaccinurile vii:**6.1. Răspândirea sușei vaccinului**

Se studiază răspândirea sușei vaccinului de la animalele țintă vaccinate la cele nevaccinate, utilizându-se calea de administrare cea mai susceptibilă să cauzeze această răspândire. Pe lângă aceasta, ar putea fi necesară studierea răspândirii la specii altele decât cele țintă care ar putea fi extrem de sensibile la sușa unui vaccin viu.

6.2. Diseminarea în animalul vaccinat

Pentru detectarea prezenței în organism, se testează fecalele, laptele, ouăle, secrețiile orale, nazale și alte secreții. Pe lângă aceasta, ar putea fi necesare studii cu privire la diseminarea sușei vaccinului în corp, acordându-se atenție deosebită zonelor în care are loc de preferință replicarea organismului. Pentru vaccinurile vii împotriva unor boli zoonotice bine stabilite ale animalelor folosite ca surse de alimente, aceste studii trebuie realizate.

6.3. Reversia la virulență a vaccinurilor atenuate

Reversia la virulență se studiază pe un material de la nivelul de trecere cel mai puțin atenuat dintre sușă și produsul final. Vaccinarea inițială se efectuează utilizându-se calea recomandată de administrare cea mai susceptibilă de a conduce la reversia la virulență. Trebuie efectuate o serie de minim cinci treceri în serie prin animalele speciei țintă. Dacă acest lucru nu este tehnic posibil din cauza unei deficiențe la nivel de replicare a organismului, se efectuează cât de multe treceri posibile la specia țintă. Dacă este necesar, între două treceri *in vivo* poate fi efectuată propagarea *in vitro* a organismului. Trecerile se efectuează pe calea recomandată de administrare cea mai susceptibilă de a conduce la reversia la virulență.

6.4. Proprietățile biologice ale sușei vaccinului

Ar putea fi necesare alte teste, pentru a determina cu cea mai mare precizie posibilă proprietățile biologice intrinsece ale sușei vaccinului (de exemplu, neurotropismul).

6.5. Recombinarea sau rearanjarea genomică a sușelor

Trebuie discutată probabilitatea recombinării sau rearanjării genomice pe teren sau cu alte sușe.

7. Studiul reziduurilor

Pentru produsele medicamentoase veterinare imunologice, în mod normal nu este necesar să se realizeze studii ale reziduurilor. Cu toate acestea, dacă în fabricația produselor medicamentoase veterinare imunologice sunt utilizați adjuvanți și/sau agenți de conservare, trebuie luată în considerare posibilitatea ca unele reziduuri să rămână în alimente. Dacă este necesar, se studiază efectele acestor reziduuri. În plus, pentru vaccinurile vii pentru bolile zoonotice, pe lângă studiile descrise la punctul 6.2, ar putea fi necesară determinarea reziduurilor în zona injectării.

Se face o propunere pentru o perioadă de așteptare, iar adecvarea acesteia se analizează în relație cu toate studiile referitoare la reziduuri care au fost efectuate.

8. Interacțiuni

Se indică toate interacțiunile cunoscute cu alte produse.

D. STUDII DE TEREN

Exceptând cazurile justificate, rezultatele studiilor de laborator sunt completate cu datele rezultate din studiile de teren.

E. ECOTOXICITATEA

Obiectivul studiului ecotoxicității unui produs medicamentos veterinar imunologic este acela de a evalua potențialele efecte vătămătoare pe care utilizarea produsului le-ar putea avea asupra mediului și de a identifica orice măsuri de precauție care ar putea fi necesare pentru a reduce aceste riscuri.

Evaluarea ecotoxicității este obligatorie pentru toate cererile pentru autorizațiile de introducere pe piață a unui produs medicamentos veterinar imunologic, altele decât cererile depuse în conformitate cu articolul 12 alineatul (3) litera (j) și articolul 13 alineatul (1).

Această evaluare se desfășoară în mod normal în două faze.

Prima fază a evaluării se efectuează întotdeauna: cercetătorul evaluează măsura expunerii mediului la produsului, la substanțele active ale acestuia sau la metaboliții relevanți, luând în considerare:

— specia țintă și modul de utilizare propus (de exemplu, tratament colectiv sau tratament individual al animalelor);

- metoda de administrare, în special măsura în care produsul va pătrunde probabil direct în sistemele de mediu;
- posibila excreție a produsului, a substanțelor active ale acestuia sau a metaboliților relevanți, în mediu de către animalele tratate; persistența acestor excreții;
- eliminarea produselor neutilizate sau a deșeurilor produsului.

Atunci când concluziile primei faze indică potențiala expunere a mediului la produs, solicitantul procedează la a doua fază și evaluează ecotoxicitatea potențială a produsului. În acest scop, acesta studiază măsura și durata expunerii mediului la produs și informațiile privind proprietățile fizice/chimice, farmacologice și/sau toxicologice ale compusului care a fost obținut pe parcursul realizării celorlalte teste și studii cerute de prezenta directivă. Dacă este necesar, se realizează studii suplimentare privind impactul produsului (sol, apă, aer, sisteme acvatice, organisme altele decât cele țintă).

Aceste studii suplimentare se realizează în conformitate cu protocoalele pentru teste stabilite în anexa V la Directiva 67/548/CEE a Consiliului, sau, dacă aceste protocoale nu prevăd o finalitate adecvată, în conformitate cu alte protocoale recunoscute la nivel internațional privind produsul medicamentos veterinar și/sau substanța(e) activă(e) și/sau metaboliții excretați, după caz. Numărul și tipurile testelor și criteriilor pentru evaluarea acestora depind de stadiul cunoștințelor științifice în momentul depunerii cererii.

PARTEA 8

Studiile privind eficacitatea

A. INTRODUCERE

1. Obiectivul studiilor descrise în această parte este acela de a demonstra sau confirma eficacitatea produsului medicamentos veterinar imunologic. Toate revendicările prezentate de solicitant cu privire la proprietățile, efectele și utilizarea produsului trebuie susținute de rezultatele studiilor specifice cuprinse în cererea pentru autorizația de introducere pe piață.
2. Datele și documentele care însoțesc cererile pentru autorizațiile de introducere pe piață în temeiul articolului 12 alineatul (3) litera (j) și a articolului 13 alineatul (1) se prezintă în conformitate cu dispozițiile de mai jos.
3. Toate studiile clinice veterinare se realizează în conformitate cu un protocol de studiu verificat în amănunțime, care se înregistrează în scris înaintea începerii studiului. Bunăstarea animalelor implicate în aceste studii face obiectul supravegherii veterinare și este luată pe deplin în considerare la elaborarea tuturor protocoalelor de studiu, pe întreg parcursul desfășurării studiului.

Sunt necesare proceduri scrise prestabilite, sistematizate pentru organizarea, realizarea, colectarea datelor, documentarea și verificarea studiilor clinice.

4. Înainte de începerea oricărui studiu, trebuie obținut și documentat consimțământul în cunoștință de cauză al proprietarului animalelor care urmează să fie utilizate pentru teste. În special, proprietarul animalelor este informat în scris cu privire la consecințele participării la studiu pentru eliminarea ulterioară a animalelor tratate sau pentru obținerea de produse alimentare de la animalele tratate. O copie a acestei notificări, contrasemnată și datată de proprietarul animalelor, se include în documentația aferentă studiului.
5. Exceptând cazurile în care studiul se realizează după metoda oarbă, dispozițiile din articolele 58, 59 și 60 privind etichetarea produselor medicamentoase veterinare se aplică prin analogie cu etichetarea formularelor destinate utilizării în studiile clinice veterinare. În toate cazurile, pe etichetă figurează, proeminent și indelebil, cuvintele „numai pentru uz în teste clinice veterinare”.

B. CERINȚE GENERALE

1. Alegerea sușelor de vaccin trebuie justificată pe baza datelor epizootice.
2. Studiile de eficacitate realizate în laborator reprezintă studii controlate, incluzând animale de control netratate.

În general, aceste studii sunt confirmate cu datele obținute în condiții practice, incluzând animale de control netratate.

Toate studiile sunt descrise în detalii suficient de precise, astfel încât să poată fi reproduse în studiile de control, realizate la cererea autorităților competente. Cercetătorul demonstrează validitatea tuturor tehnicilor utilizate. Toate rezultatele sunt prezentate cu cea mai mare precizie posibilă.

Se raportează toate rezultatele obținute, indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nefavorabile.

3. Eficacitatea unui produs medicamentos veterinar imunologic se demonstrează pentru fiecare din speciile cărora le este recomandat vaccinul, pe fiecare din căile de administrare recomandate, și utilizându-se programul propus de administrare. Se evaluează în mod adecvat influența asupra eficacității vaccinului a anticorpilor dobândiți pasiv și derivați maternal. Orice declarație referitoare la începutul și durata protecției trebuie susținută de datele obținute în cadrul studiilor.
4. Eficacitatea fiecăreia din componentele produselor medicamentoase veterinare imunologice multivalente și combinate trebuie demonstrată. Dacă se recomandă ca produsul să fie administrat în combinație cu un alt produs medicamentos veterinar sau simultan cu acesta, trebuie demonstrat că cele două sunt compatibile.
5. Ori de câte ori un produs face parte dintr-o schemă de vaccinare recomandată de solicitant, trebuie demonstrat efectul activator sau amplificator al produsului sau contribuția acestuia la eficacitatea schemei în ansamblul său.
6. Doza utilizată o reprezintă acea cantitate de produs recomandată pentru utilizare, care conține titlul minim sau potența pentru care se depune cererea.
7. Mostra utilizată pentru studiile de eficacitate se prelevează dintr-un lot sau loturi produse în conformitate cu procesul de fabricație descris în cererea pentru autorizația de introducere pe piață.
8. Pentru produsele medicamentoase veterinare imunologice de diagnostic administrate animalelor, solicitantul trebuie să indice modul în care trebuie interpretate reacțiile la produs.

C. STUDIILE DE LABORATOR

1. În principiu, eficacitatea se demonstrează în condiții de laborator bine controlate, efectuându-se o provocare după administrarea produsului medicamentos veterinar imunologic la animalul țintă, în condițiile recomandate de utilizare. În măsura în care acest lucru este posibil, condițiile în care se desfășoară această provocare trebuie să reproducă condițiile naturale pentru infecție, de exemplu luându-se în considerare cantitatea de organism de provocare și calea de administrare a provocării.
2. Dacă este posibil, se specifică și se documentează mecanismul imunitar (mediat celular/umoral, clase locale/generale de imunoglobulină) declanșat după administrarea produsului medicamentos veterinar imunologic la animalele țintă, pe calea recomandată.

D. STUDIILE DE TEREN

1. Exceptând cazurile justificate, rezultatele studiilor de laborator sunt completate cu datele rezultate din studiile de teren.
2. Dacă studiile de laborator nu pot dovedi eficacitatea, poate fi acceptată realizarea exclusiv de studii de teren.

PARTEA 9

Date și documente referitoare la testarea siguranței și la studiile de eficacitate a produselor medicamentoase veterinare imunologice

A. INTRODUCERE

Ca orice lucrare științifică, dosarul privind studiile de siguranță și eficacitate include o introducere în care este definit subiectul și sunt indicate testele care au fost realizate conform părților 7 și 8, precum și un rezumat, cu trimiteri la literatura de specialitate. Omiterea oricăroră din testele sau studiile menționate în părțile 7 și 8 trebuie indicată și discutată.

B. STUDII DE LABORATOR

Pentru toate studiile se prezintă următoarele:

1. un rezumat;
2. numele organismului care a realizat studiile;

3. un protocol experimental detaliat care cuprinde o descriere a metodelor, aparaturii și materialelor utilizate, detalii privind, de exemplu, specia, rasa sau sușa 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, *inter alia*, dacă nu au avut agenții patogeni specificați și/sau anticorpii specificați, natura și cantitatea oricăror aditivi din alimente), doza, ruta, programul și datele administrării, o descriere a metodelor statistice utilizate;
4. pentru animalele de control, dacă acestea au primit un placebo sau nu au primit nici un tratament;
5. toate observațiile generale și individuale și rezultatele obținute (cu valori medii și abateri standard), indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nefavorabile. Datele trebuie descrise suficient de detaliat, pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor. Datele brute sunt prezentate sub formă de tabel. Pentru explicații și ilustrare, rezultatele pot fi însoțite de reproduceri ale înregistrărilor, fotomicrografii etc.;
6. natura, frecvența și durata efectelor secundare observate;
7. numărul animalelor retrase prematur din studii și motivele acestei retrageri;
8. o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare, precum și discrepanțele dintre date;
9. apariția și evoluția eventualelor boli intercurrente;
10. toate detaliile privind produsele medicamentoase (altele decât cele care fac obiectul studiului) a căror administrare a fost necesară pe parcursul studiului;
11. o discuție obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului.

C. STUDII DE TEREN

Informațiile privind studiile de teren preclinice trebuie să fie suficient de detaliate pentru a permite o apreciere obiectivă. Acestea includ următoarele date:

1. un rezumat;
2. numele, adresa, funcția și calificările cercetătorului responsabil;
3. locul și data administrării; numele și adresa proprietarului animalului/animalelor;
4. detalii privind protocolul de studiu, care cuprinde o descriere a metodelor, aparaturii și materialelor utilizate, detalii privind, de exemplu, calea de administrare, programul de administrare, doza, categoriile de animale, durata observației, răspunsul serologic și alte investigații efectuate pe animale după administrare;
5. pentru animalele de control, dacă acestea au primit un placebo sau nu au primit nici un tratament;
6. identificarea animalelor tratate și de control (colectivă sau individuală, după caz), cum ar fi în funcție de specie, rasă sau sușă, vârstă, greutate, sex, stare fiziologică;
7. o scurtă descriere a metodei de creștere și hrănire, precizându-se natura și cantitatea tuturor aditivilor din alimente;
8. toate informațiile referitoare la observații, performanțe și rezultate (cu valori medii și abateri standard); când se realizează teste și măsurători pe animale separate, se indică date individuale;
9. toate observațiile și rezultatele studiilor, indiferent dacă sunt favorabile sau nefavorabile, indicându-se integral observațiile și rezultatele testelor obiective de activitate necesare pentru evaluarea produsului; trebuie specificate metodele utilizate, iar semnificația eventualelor discrepanțe dintre rezultate trebuie explicată;
10. efectele asupra performanței animalelor (de exemplu, ouarea, producerea de lapte și funcția reproductivă);
11. numărul animalelor retrase prematur din studii și motivele acestei retrageri;
12. natura, frecvența și durata reacțiilor adverse observate;
13. apariția și evoluția eventualelor boli intercurrente;

14. toate detaliile privind produsele medicamentoase (altele decât cele care fac obiectul studiului) care au fost administrate în perioada examinării, fie înainte, fie simultan cu produsul testat; detalii privind interacțiunile observate;
15. o discuție obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului.

D. CONCLUZII GENERALE

Sunt prezentate concluziile generale cu privire la toate rezultatele testelor și studiilor realizate conform părților 7 și 8. Acestea cuprind o discuție obiectivă a tuturor rezultatelor obținute și conduc la formularea unei concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului medicamentos veterinar imunologic.

E. TRIMITERI BIBLIOGRAFICE

Trimiterile bibliografice citate în rezumatul menționat la secțiunea A sunt prezentate detaliat.

ANEXA II

PARTEA A

**Directive abrogate și modificările ulterioare la acestea
(menționate la articolul 96)**

Directiva 81/851/CEE a Consiliului (JO L 317, 6.11.1981, p. 1)
 Directiva 90/676/CEE a Consiliului (JO L 373, 31.12.1990, p. 15)
 Directiva 90/677/CEE a Consiliului (JO L 373, 31.12.1990, p. 26)
 Directiva 92/74/CEE a Consiliului (JO L 297, 13.10.1992, p. 12)
 Directiva 93/40/CEE a Consiliului (JO L 214, 24.8.1993, p. 31)
 Directiva 2000/37/CE a Comisiei (JO L 139, 10.6.2000, p. 25)

Directiva 81/852/CEE a Consiliului (JO L 317, 6.11.1981, p. 16)
 Directiva 87/20/CEE a Consiliului (JO L 15, 17.1.1987, p. 34)
 Directiva 92/18/CEE a Consiliului (JO L 97, 10.4.1992, p. 1)
 Directiva 93/40/CEE a Consiliului
 Directiva 1999/104/CE a Comisiei (JO L 3, 6.1.2000, p. 18)

PARTEA B

**Termene de transpunere în drept național
(prevăzute la articolul 96)**

Directiva	Termen de transpunere
Directiva 81/851/CEE	9 octombrie 1983
Directiva 81/852/CEE	9 octombrie 1983
Directiva 87/20/CEE	1 iulie 1987
Directiva 90/676/CEE	1 ianuarie 1992
Directiva 90/677/CEE	20 martie 1993
Directiva 92/18/CEE	1 aprilie 1993
Directiva 92/74/CEE	31 decembrie 1993
Directiva 93/40/CEE	1 ianuarie 1995
	1 ianuarie 1998 (Articolul 1.7)
Directiva 1999/104/CE	1 ianuarie 2000
Directiva 2000/37/CE	5 decembrie 2001

ANEXA III

TABEL DE CORESPONDENȚĂ

Prezenta directivă	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
Articolul 1 punctele 1 și 2	Articolul 1 punctele 1 și 2	Articolul 1 alineatul (1)			
Articolul 1 punctul 3		Articolul 1 alineatul (2), a doua liniuță			
Articolul 1 punctul 4	Articolul 1 punctul 3	Articolul 1 alineatul (1)			
Articolul 1 punctele 5 și 6		Articolul 1 alineatul (2), a treia și a patra liniuță			
Articolul 1 punctul 7				Articolul 1 alineatul (2)	
Articolul 1 punctul 8					Articolul 1
Articolul 1 punctul 9		Articolul 5, paragraful al treilea, punctul 8			
Articolul 1 punctele 10-16		Articolul 42b, primul paragraf			
Articolul 1 punctul 17		Articolul 50a alineatul (1), paragraful al doilea			
Articolul 1 punctul 18		Articolul 16 alineatul (1)			
Articolul 1 punctul 19		Articolul 18 alineatul (1), nota de subsol			
Articolul 2		Articolul 2 alineatul (1)			
Articolul 3 punctul 1, primul paragraf		Articolul 2 alineatul (2), prima liniuță			
Articolul 3 punctul 1, al doilea paragraf		Articolul 2 alineatul (3)			
Articolul 3 punctele 3 și 4	Articolul 1 punctele 4 și 5 și articolul 2 alineatul (3)	Articolul 1 alineatul (1)		Articolul 1 alineatul (3)	
Articolul 3 punctul 5		Articolul 2 alineatul (2), a treia liniuță			
Articolul 3 punctul 6		Articolul 1 punctul 4			
Articolul 4 alineatul (1)				Articolul 1 alineatul (4)	
Articolul 4 alineatul (2)		Articolul 3			
Articolul 5		Articolul 4 alineatul (1), primul paragraf			

Articolul 6			Articolul 4 alineatul (2), primul paragraf			
Articolul 7			Articolul 4 alineatul (1), paragraful al doilea			
Articolul 8			Articolul 4 alineatul (1), paragraful al treilea			
Articolul 9			Articolul 4 alineatul (3), primul paragraf			
Articolul 10 alineatele (1) și (2), primul și al doilea paragraf			Articolul 4 alineatul (4), primul și al doilea paragraf			Articolul 2 alineatul (1), paragraful al doilea
Articolul 10 alineatul (2), paragraful al treilea						
Articolul 11			Articolul 4 alineatul (4), paragraful al treilea			
Articolul 12 alineatul (1)			Articolul 5, primul paragraf			
Articolul 12 alineatul (2)			Articolul 5, paragraful al doilea			
Articolul 12 alineatul (3) literele (a)-(i)			Articolul 5, paragraful al treilea, punctele 1-9	Articolul 1, primul paragraf		
Articolul 12 alineatul (3) litera (i)			Articolul 5, paragraful al treilea, punctul 10, primul paragraf			
Articolul 12 alineatul (3) literele (k)-(n)			Articolul 5, paragraful al treilea, punctele 11-14			
Articolul 13 alineatul (1)			Articolul 5, paragraful al treilea, punctul 10, paragraful al doilea			
Articolul 13 alineatul (2)				Articolul 1, paragraful al doilea		
Articolul 14			Articolul 5a			
Articolul 15 alineatul (1)			Articolul 6			
Articolul 15 alineatele (2) și (3)			Articolul 7			
Articolul 16						Articolul 6
Articolul 17 alineatul (1)						Articolul 7 alineatul (1)
Articolul 17 alineatul (2)						Articolul 7 alineatul (3)
Articolul 17 alineatul (3)						Articolul 4, paragraful al doilea
Articolul 18						Articolul 8
Articolul 19						Articolul 9
Articolul 20, primul alineat						Articolul 2 alineatul (3)

Prezentă directivă	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
Articolul 20, al doilea alineat					Articolul 9
Articolul 21		Articolul 8			
Articolul 22		Articolul 8a			
Articolul 23		Articolul 9			
Articolul 24		Articolul 10			
Articolul 25		Articolul 5b			
Articolul 26 alineatele (1) și (2)		Articolul 12			
Articolul 26 alineatul (3)		Articolul 15 alineatul (2)			
Articolul 27 alineatul (1)		Articolul 14 alineatul (1), primul paragraf			
Articolul 27 alineatul (2)		Articolul 14 alineatul (1), paragraful al doilea			
Articolul 27 alineatul (3)		Articolul 14 alineatul (2)			
Articolul 27 alineatele (4) și (5)		Articolul 14 alineatele (3) și (4)			
Articolul 28		Articolul 15 alineatul (1)			
Articolul 29		Articolul 13			
Articolul 30		Articolul 11			
Articolul 31 alineatul (1)		Articolul 16 alineatul (1)			
Articolul 31 alineatul (2)		Articolul 16 alineatul (2)	Articolul 2		
Articolul 31 alineatul (3)		Articolul 16 alineatul (3)			
Articolul 32 alineatul (1)		Articolul 17 alineatul (3)			
Articolul 32 alineatul (2)		Articolul 17 alineatul (1)			
Articolul 32 alineatul (3)		Articolul 17 alineatul (2)			
Articolul 32 alineatul (4)		Articolul 17 alineatul (4)			
Articolul 33		Articolul 18			
Articolul 34		Articolul 19			
Articolul 35		Articolul 20			
Articolul 36		Articolul 21			
Articolul 37		Articolul 22 alineatul (1)			

Articolul 38			Articolul 22 alineatele (2), (3) și (4)		
Articolul 39			Articolul 23		
Articolul 40			Articolul 23a		
Articolul 41			Articolul 23b		
Articolul 42			Articolul 23c		
Articolul 43			Articolul 22 alineatul (5)		
Articolul 44			Articolul 24		
Articolul 45			Articolul 25		
Articolul 46			Articolul 26		
Articolul 47			Articolul 28 alineatul (1)		
Articolul 48			Articolul 28 alineatul (2)		
Articolul 49			Articolul 28 alineatul (3)		
Articolul 50			Articolul 27		
Articolul 51			Articolul 27a		
Articolul 52			Articolul 29		
Articolul 53			Articolul 31		
Articolul 54			Articolul 32		
Articolul 55 alineatul (1)			Articolul 30 alineatul (1), primul și al doilea paragraf		
Articolul 55 alineatul (2)			Articolul 30 alineatul (1), paragraful al treilea		
Articolul 55 alineatul (3)			Articolul 30 alineatul (2)		
Articolul 56			Articolul 33		
Articolul 57					Articolul 3
Articolul 58 alineatele (1)-(3)			Articolul 43		
Articolul 58 alineatul (4)			Articolul 47		
Articolul 59 alineatul (1)			Articolul 44		
Articolul 59 alineatul (2)			Articolul 45		

	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
Prezenta directivă					
Articolul 59 alineatul (3)		Articolul 47			
Articolul 60		Articolul 46			
Articolul 61 alineatul (1)		Articolul 48, primul paragraf			
Articolul 61 alineatul (2)		Articolul 48, paragraful al doilea			
Articolul 61 alineatul (3)		Articolul 48, paragraful al treilea			
Articolul 62		Articolul 49, primul paragraf			
Articolul 63		Articolul 50			
Articolul 64 alineatul (1)					Articolul 2 alineatul (2)
Articolul 64 alineatul (2)					Articolul 7 alineatul (2)
Articolul 65 alineatul (1)		Articolul 50a alineatul (1), primul și al treilea paragraf			
Articolul 65 alineatele (2), (3) și (4)		Articolul 50a alineatele (2), (3) și (4)			
Articolul 66		Articolul 50b			
Articolul 67		Articolul 4 alineatul (3), paragraful al treilea			
Articolul 68		Articolul 1 alineatul (5)			
Articolul 69		Articolul 50c			
Articolul 70		Articolul 4 alineatul (5)		Articolul 4	
Articolul 71					
Articolul 72		Articolul 42e			
Articolul 73		Articolul 42a			
Articolul 74		Articolul 42c			
Articolul 75		Articolul 42d			
Articolul 76		Articolul 42f			
Articolul 77 alineatul (1)		Articolul 42g			
Articolul 77 alineatul (2)		Articolul 42b			
Articolul 78		Articolul 42h			
Articolul 79		Articolul 42i			
Articolul 80 alineatul (1)		Articolul 34, primul și al doilea paragraf			

Articolul 80 alineatul (2)					Articolul 3 alineatul (1)	
Articolul 80 alineatul (3)		Articolul 34, paragraful al treilea				
Articolul 81 alineatul (1)		Articolul 35				
Articolul 81 alineatul (2)					Articolul 3 alineatul (2)	
Articolul 82					Articolul 3 alineatul (3)	
Articolul 83		Articolul 36				
Articolul 84		Articolul 37				
Articolul 85		Articolul 38				
Articolul 86						Articolul 4, primul paragraf
Articolul 87		Articolul 38a				
Articolul 88				Articolul 2a		
Articolul 89		Articolul 42j		Articolul 2b		
Articolul 90		Articolul 39				
Articolul 91		Articolul 42				
Articolul 92						Articolul 5
Articolul 93		Articolul 24a				
Articolul 94		Articolele 40, 41 și 49, paragraful al doilea				
Articolul 95		Articolul 4 alineatul (2), paragraful al doilea				
Articolul 96	-	-		-	-	-
Articolul 97	-	-		-	-	-
Articolul 98	-	-		-	-	-
Anexa I				Anexa		
Anexa II	-	-		-	-	-
Anexa III	-	-		-	-	-