



Cuprins

II Acte fără caracter legislativ

REGULAMENTE

- ★ **Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/804 al Consiliului din 20 mai 2021 privind punerea în aplicare a articolului 15 alineatul (3) din Regulamentul (UE) nr. 747/2014 privind măsuri restrictive având în vedere situația din Sudan** 1
- ★ **Regulamentul delegat (UE) 2021/805 al Comisiei din 8 martie 2021 de modificare a anexei II la Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽¹⁾** 3
- ★ **Regulamentul delegat (UE) 2021/806 al Comisiei din 10 martie 2021 de modificare a Regulamentului (UE) nr. 528/2012 al Parlamentului European și al Consiliului în vederea includerii dioxidului de carbon generat din propan, din butan sau dintr-un amestec al ambelor substanțe, prin ardere, ca substanță activă în anexa sa I ⁽¹⁾** 78
- ★ **Regulamentul delegat (UE) 2021/807 al Comisiei din 10 martie 2021 de modificare a Regulamentului (UE) nr. 528/2012 al Parlamentului European și al Consiliului în vederea includerii sorbatului de potasiu ca substanță activă în anexa I la regulamentul ⁽¹⁾** 81
- ★ **Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/808 al Comisiei din 22 martie 2021 privind performanța metodelor analitice pentru reziduurile de substanțe farmacologic active utilizate la animalele de la care se obțin produse alimentare și privind interpretarea rezultatelor, precum și privind metodele care trebuie utilizate pentru prelevarea de probe și de abrogare a Deciziilor 2002/657/CE și 98/179/CE ⁽¹⁾** 84
- ★ **Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/809 al Comisiei din 20 mai 2021 privind neaprobarea extractului fermentat din frunze de *Symphytum officinale* L. (comfrey) ca substanță de bază în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 al Parlamentului European și al Consiliului privind introducerea pe piață a produselor fitosanitare ⁽¹⁾** 110
- ★ **Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/810 al Comisiei din 20 mai 2021 de modificare a Regulamentului de punere în aplicare (UE) 2021/2021/808 în ceea ce privește dispozițiile tranzitorii pentru anumite substanțe enumerate în anexa II la Decizia 2002/657/CE ⁽¹⁾** 112

⁽¹⁾ Text cu relevanță pentru SEE.

- ★ Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/811 al Comisiei din 20 mai 2021 de modificare a anexei I la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/605 de stabilire a unor măsuri speciale de combatere a pestei porcine africane ⁽¹⁾ 114

DECIZII

- ★ Decizia (UE) 2021/812 a Consiliului din 10 mai 2021 privind poziția care urmează să fie adoptată, în numele Uniunii Europene, în cadrul Comitetului de asociere reunit în configurația „Comerț” și în cadrul Consiliului de asociere constituite prin Acordul de asociere dintre Uniunea Europeană și Comunitatea Europeană a Energiei Atomice și statele membre ale acestora, pe de o parte, și Georgia, pe de altă parte, în ceea ce privește un aviz favorabil referitor la foaia de parcurs completă aprobată de guvernul Georgiei pentru punerea în aplicare a legislației în domeniul achizițiilor publice și de recunoaștere a finalizării etapei 1 din anexa XVI-B la respectivul acord de asociere 147
- ★ Decizia (PESC) 2021/813 a Consiliului din 20 mai 2021 de modificare a Deciziei 2014/486/PESC privind misiunea Uniunii Europene de consiliere pentru reforma sectorului securității civile în Ucraina (EUAM Ucraina) 149
- ★ Decizia (PESC) 2021/814 a Consiliului din 20 mai 2021 de modificare a Deciziei (PESC) 2017/915 privind activitățile Uniunii de informare în sprijinul punerii în aplicare a Tratatului privind comerțul cu arme 151
- ★ Decizia de punere în aplicare (PESC) 2021/815 a Consiliului din 20 mai 2021 privind punerea în aplicare a Deciziei 2014/450/PESC privind măsuri restrictive având în vedere situația din Sudan ... 152

⁽¹⁾ Text cu relevanță pentru SEE.

II

(Acte fără caracter legislativ)

REGULAMENTE

REGULAMENTUL DE PUNERE ÎN APLICARE (UE) 2021/804 AL CONSILIULUI

din 20 mai 2021

privind punerea în aplicare a articolului 15 alineatul (3) din Regulamentul (UE) nr. 747/2014 privind măsuri restrictive având în vedere situația din Sudan

CONSILIUL UNIUNII EUROPENE,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (UE) nr. 747/2014 al Consiliului din 10 iulie 2014 privind măsuri restrictive având în vedere situația din Sudan și de abrogare a Regulamentelor (CE) nr. 131/2004 și (CE) nr. 1184/2005 ⁽¹⁾, în special articolul 15 alineatul (3),

având în vedere propunerea Înalțului Reprezentant al Uniunii pentru afaceri externe și politica de securitate,

întrucât:

- (1) La 10 iulie 2014, Consiliul a adoptat Regulamentul (UE) nr. 747/2014.
- (2) La 5 martie 2021, Comitetul Consiliului de Securitate al Organizației Națiunilor Unite (CSONU) instituit în temeiul Rezoluției 1591 (2005) a CSONU a aprobat eliminarea unei persoane de pe lista persoanelor și entităților cărora li se aplică măsuri restrictive.
- (3) Prin urmare, anexa I la Regulamentul (UE) nr. 747/2014 ar trebui să fie modificată în consecință,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

Anexa I la Regulamentul (UE) nr. 747/2014 se modifică astfel cum se prevede în anexa la prezentul regulament.

Articolul 2

Prezentul regulament intră în vigoare la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

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

Adoptat la Bruxelles, 20 mai 2021.

Pentru Consiliu
Președintele
A. SANTOS SILVA

⁽¹⁾ JOL 203, 11.7.2014, p. 1.

ANEXĂ

În lista prevăzută în anexa I la Regulamentul (UE) nr. 747/2014, se elimină rubrica referitoare la următoarea persoană:

3. **SHAREIF, Adam.**

REGULAMENTUL DELEGAT (UE) 2021/805 AL COMISIEI**din 8 martie 2021****de modificare a anexei II la Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului****(Text cu relevanță pentru SEE)**

COMISIA EUROPEANĂ,

Având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

Având în vedere Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului din 11 decembrie 2018 privind produsele medicinale veterinare și de abrogare a Directivei 2001/82/CE ⁽¹⁾, în special articolul 146 alineatul (2),

întrucât:

- (1) Este adecvat să se actualizeze în mod substanțial cerințele stabilite în anexa II la Regulamentul (UE) 2019/6, care a preluat cerințele referitoare la dosar prevăzute în anexa I la Directiva 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽²⁾, deoarece regulamentul respectiv nu a actualizat respectivele cerințe referitoare la dosar în momentul abrogării directivei menționate. Cerințele referitoare la dosar prevăzute în anexa I la Directiva 2001/82/CE au fost actualizate ultima dată în 2009. Prin urmare, este necesar ca anexa II să fie modificată pentru a ține seama de progresele științifice și de evoluțiile înregistrate în 2009, inclusiv de ghidurile internaționale elaborate în cadrul Cooperării internaționale privind armonizarea cerințelor tehnice referitoare la înregistrarea produselor medicinale veterinare (VICH) și de standardele Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și ale Organizației pentru Cooperare și Dezvoltare Economică (OCDE).
- (2) De asemenea, este adecvat să se stabilească cerințe pentru produsele medicinale veterinare biologice și produsele medicinale veterinare reprezentând terapii noi, introduse de Regulamentul (UE) 2019/6 ca noi categorii de produse medicinale veterinare. Pentru respectivele produse este necesar să se definească cerințele tehnice specifice care urmează să fie prezentate la solicitarea unei autorizații de comercializare.
- (3) Recunoscând că rezistența la medicamentele antimicrobiene este o problemă de sănătate tot mai mare în Uniune și în întreaga lume, Regulamentul (UE) 2019/6 a introdus dispoziții juridice specifice menite să limiteze riscul dezvoltării rezistenței la medicamentele antimicrobiene. Prin urmare, este oportun să se introducă cerințe tehnice specifice pentru produsele medicinale veterinare antimicrobiene.
- (4) Este necesar ca prezentul regulament să se aplice de la 28 ianuarie 2022, în conformitate cu articolul 153 alineatul (3) din Regulamentul (UE) 2019/6.
- (5) Prin urmare, este necesar ca Regulamentul (UE) 2019/6 să fie modificat în consecință,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

Anexa II la Regulamentul (UE) 2019/6 se înlocuiește cu textul din anexa la prezentul regulament.

*Articolul 2*Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Se aplică de la 28 ianuarie 2022.

⁽¹⁾ JO L 4, 7.1.2019, p. 43.⁽²⁾ Directiva 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la produsele medicamentoase veterinare (JO L 311, 28.11.2001, p. 1).

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

Adoptat la Bruxelles, 8 martie 2021.

Pentru Comisie
Președintele
Ursula VON DER LEYEN

ANEXĂ

„ANEXA II

CERINȚELE MENȚIONATE LA ARTICOLUL 8 ALINEATUL (1) LITERA (B)

Cuprins

SECȚIUNEA I	PRINCIPII ȘI CERINȚE GENERALE	11
I.1.	Principii generale	11
I.2.	Cerințele privind conținutul dosarului	11
I.2.1.	Partea 1: Rezumatul dosarului	11
I.2.2.	Partea 2: Documentația privind calitatea (informații fizico-chimice, biologice sau microbiologice)	12
I.2.3.	Partea 3: Documentația privind siguranța (teste privind siguranța și reziduurile)	13
I.2.4.	Partea 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice)	13
I.2.5.	Cerințe detaliate pentru diferite tipuri de produse medicinale veterinare sau dosare ale autorizațiilor de comercializare	14
SECȚIUNEA II	CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE, ALTELE DECÂT PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE BIOLOGICE	14
II.1.	PARTEA 1: Rezumatul dosarului	14
II.2.	PARTEA 2: Documentația privind calitatea (informații fizico-chimice, biologice sau microbiologice)	14
II.2A.	Descrierea produsului	14
II.2A1.	Compoziția calitativă și cantitativă	14
II.2A2.	Dezvoltarea produsului	16
II.2B.	Descrierea metodei de fabricație	16
II.2C.	Producția și controlul materialelor de start	16
II.2C1.	Substanța sau substanțele active	17
II.2C1.1.	Substanțele active prezentate în farmacopei	18
II.2C1.2.	Substanțe active care nu sunt prezentate într-o farmacopee	18
II.2C1.3.	Caracteristicile fizico-chimice care pot afecta biodisponibilitatea	18
II.2C2.	Excipienții	19
II.2C3.	Ambalajul (recipientele și sistemele de închidere)	19
II.2C3.1.	Substanța activă	19
II.2C3.2.	Produsul finit	19
II.2C4.	Substanțele de origine biologică	20
II.2D.	Testele de control efectuate pe intermediarele izolate în cursul procesului de fabricație	20
II.2E.	Testele de control efectuate pe produsul finit	20
II.2E1.	Caracteristicile generale ale produsului finit	21
II.2E2.	Identificarea și conținutul substanței sau substanțelor active	21
II.2E3.	Identificarea și analiza componentelor excipienților	21
II.2E4.	Controalele microbiologice	21
II.2E5.	Uniformitatea loturilor	21
II.2E6.	Alte controale	22

II.2F. Testul de stabilitate	22
II.2F1. Substanța sau substanțele active	22
II.2F2. Produsul finit	22
II.2G. Alte informații	23
II.3 PARTEA 3: Documentația privind siguranța (teste privind siguranța și reziduurile)	23
II.3A. Testele vizând siguranța	23
II.3A1. Identificarea precisă a produsului și a substanței sau substanțelor sale active	24
II.3A2. Farmacologie	24
II.3A2.1. Farmacodinamică	24
II.3A2.2. Farmacocinetică	25
II.3A3. Toxicologie	25
II.3A4. Alte cerințe	26
II.3A.4.1. Studii speciale	26
II.3A.4.2. Observații la oameni	26
II.3A.4.3. Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la oameni	27
II.3A5. Siguranța utilizatorului	27
II.3A6. Evaluarea riscurilor pentru mediu	27
II.3B. Testele privind reziduurile	28
II.3B1. Identificarea produsului	28
II.3B2. Eliminarea reziduurilor (metabolismul și cinetica reziduurilor)	28
II.3B3. Metoda de analiză a reziduurilor	29
II.4. PARTEA 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice)	29
II.4A. Studiile preclinice	29
II.4A1. Farmacologie	29
II.4A.1.1. Farmacodinamică	29
II.4A.1.2. Farmacocinetică	29
II.4A2. Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la animale	30
II.4A3. Determinarea și confirmarea dozei	30
II.4A4. Toleranța la specia sau speciile-țintă	30
II.4B. Trial sau trialuri clinice	31
II.4B1. Principii generale	31
II.4B2. Documentația	31
II.4AB2.1. Rezultatele studiilor preclinice	31
II.4AB2.2. Rezultatele trialurilor clinice	32

SECȚIUNEA III CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE BIOLOGICE	32
SECȚIUNEA IIIa CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE BIOLOGICE, ALTELE DECĂT PRODUSELE MEDICALE VETERINARE IMUNOLOGICE	33
IIIa.1. PARTEA 1: Rezumatul dosarului	33
IIIa.2. PARTEA 2: Documentația privind calitatea (informații fizico-chimice, biologice sau microbiologice)	33
IIIa.2A. Descrierea produsului	33
IIIa.2A1. Compoziția calitativă și cantitativă	33
IIIa.2A2. Dezvoltarea produsului	34
IIIa.2A3. Caracterizarea	34
IIIa.2A3.1. Elucidarea structurii și a altor caracteristici	34
IIIa.2A3.2. Impurități	35
IIIa.2B. Descrierea metodei de fabricație	35
IIIa.2C. Producția și controlul materialelor de start	35
IIIa.2C1. Materialele de start prezentate în farmacopei	36
IIIa.2C2. Materialele de start care nu sunt prezentate într-o farmacopee	36
IIIa.2C2.1. Materialele de start de origine biologică	36
IIIa.2C2.2. Materialele de start de origine nebiologică	37
IIIa.2D. Testele de control efectuate în cursul procesului de fabricație	37
IIIa.2E. Testele de control efectuate pe produsul finit	38
IIIa.2E1. Specificația produsului finit	38
IIIa.2E2. Descrierea metodelor și validarea testelor de eliberare	38
IIIa.2E3. Standarde sau materiale de referință	39
IIIa.2F. Uniformitatea loturilor	39
IIIa.2F1. Substanța activă	39
IIIa.2F2. Produsul finit	39
IIIa.2G. Testele de stabilitate	39
IIIa.2H. Alte informații	40
IIIa.3. PARTEA 3: Documentația privind siguranța (teste privind siguranța și reziduurile)	40
IIIa.3A. Testele vizând siguranța	41
IIIa.3A1. Identificarea precisă a produsului și a substanței sau substanțelor sale active:	41
IIIa.3A2. Farmacologie	41
IIIa.3A2.1. Farmacodinamică	42
IIIa.3A2.2. Farmacocinetică	42
IIIa.3A3. Toxicologie	42
IIIa.3A3.1. Toxicitatea dozei unice	42
IIIa.3A3.2. Toxicitatea după doze repetate	42

IIIa.3A3.3. Toleranța speciilor-țintă	43
IIIa.3A3.4. Toxicitatea pentru reproducere, inclusiv toxicitatea pentru dezvoltare	43
IIIa.3A3.5. Genotoxicitate	43
IIIa.3A3.6. Carcinogenitate	43
IIIa.3A3.7. Excepții	43
IIIa.3A4. Alte cerințe	44
IIIa.3A4.1. Studii speciale	44
IIIa.3A4.2. Observații la oameni	44
IIIa.3A4.3. Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la oameni	44
IIIa.3A5. Siguranța utilizatorului	45
IIIa.3A6. Evaluarea riscurilor pentru mediu	45
IIIa.3A6.1. Evaluarea riscurilor pentru mediu ale produselor medicinale veterinare care nu conțin organisme modificate genetic și care nu constau în astfel de organisme	45
IIIa.3A6.2. Evaluarea riscului pentru mediu al produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic sau care constau în astfel de organisme	45
IIIa.3B. Testele privind reziduurile	46
IIIa.3B1. Identificarea produsului	46
IIIa.3B2. Depleția reziduurilor	46
IIIa.3B3. Metoda de analiză a reziduurilor	46
IIIa.4. PARTEA 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice)	47
IIIa.4A. Studiile preclinice	47
IIIa.4A1. Farmacologie	47
IIIa.4A1.1. Farmacodinamică	47
IIIa.4A1.2. Farmacocinetică	47
IIIa.4A2. Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la animale	48
IIIa.4A3. Determinarea și confirmarea dozei	48
IIIa.4A4. Toleranța la specia sau speciile-țintă	48
IIIa.4B. Trialuri clinice	48
IIIa.4B1. Principii generale	48
IIIa.4B2. Documentația	49
IIIa.4B2.1. Rezultatele studiilor preclinice	49
IIIa.4B2.2. Rezultatele trialurilor clinice	49

SECȚIUNEA IIIb CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE IMUNOLOGICE	50
IIIb.1. PARTEA 1: Rezumatul dosarului	50
IIIb.2. PARTEA 2: Documentația privind calitatea (informații fizico-chimice, biologice și microbiologice)	50
IIIb.2.A. Descrierea produsului	50
IIIb.2.A1. Compoziția calitativă și cantitativă	50
IIIb.2.A2. Dezvoltarea produsului	51
IIIb.2.B. Descrierea metodei de fabricație	52
IIIb.2.C. Producția și controlul materialelor de start	52
IIIb.2.C1. Materialele de start prezentate în farmacopei	53
IIIb.2.C2. Materialele de start care nu sunt prezentate într-o farmacopee	53
IIIb.2.C2.1. Materialele de start de origine biologică	53
IIIb.2.C2.2. Materialele de start de origine nebiologică	54
IIIb.2.D. Testele de control efectuate în cursul procesului de fabricație	54
IIIb.2.E. Testele de control efectuate pe produsul finit	55
IIIb.2.F. Uniformitatea loturilor	56
IIIb.2.G. Testele de stabilitate	56
IIIb.2.H. Alte informații	57
IIIb.3. PARTEA 3: Documentația privind siguranța (teste vizând siguranța și reziduurile)	57
IIIb.3.A. Cerințe generale	57
IIIb.3.B. Studiile preclinice	58
IIIb.3.C. Trialuri clinice	60
IIIb.3.D. Evaluarea riscurilor pentru mediu	60
IIIb.3.E. Evaluarea necesară în cazul produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic sau care constau în astfel de organisme	61
IIIb.3.F. Testele vizând reziduurile care trebuie incluse în studiile preclinice	61
IIIb.4. PARTEA 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice)	61
IIIb.4.A. Cerințe generale	61
IIIb.4.B. Studiile preclinice	62
IIIb.4.C. Trialuri clinice	63
SECȚIUNEA IV CERINȚE PRIVIND CERERI SPECIFICE DE ACORDARE A UNEI AUTORIZAȚII DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ	64
IV.1. Cererile vizând produse medicinale veterinare generice	64
IV.2. Cererile vizând produse medicinale veterinare hibride	65
IV.3. Cererile vizând produse medicinale veterinare în combinație	66
IV.4. Cererile bazate pe consimțământul informat	66
IV.5. Cererile bazate pe date bibliografice	66
IV.6. Cererile pentru piețe limitate	68
IV.7. Cererile vizând circumstanțe excepționale	68

SECȚIUNEA V CERINȚE PRIVIND CERERILE DE ACORDARE A UNEI AUTORIZAȚII DE COMERCIALIZARE PENTRU ANUMITE PRODUSE MEDICINALE VETERINARE	68
V.1. Produsele medicinale veterinare reprezentând terapii noi	68
V.1.1 Cerințe generale	68
V.1.2. Cerințe în materie de calitate	69
V.1.3. Cerințe în materie de siguranță	70
V.1.4. Cerințe în materie de eficacitate	70
V.1.5. Cerințe specifice privind datele pentru anumite tipuri de produse reprezentând terapii noi	70
V.1.5.1. Principii	70
V.1.5.2. Produse medicinale veterinare reprezentând terapie genică	70
V.1.5.3. Produse medicinale veterinare reprezentând medicină regenerativă, inginerie tisulară și terapie celulară	71
V.1.5.4. Produs medicinal veterinar conceput în mod special pentru fagoterapie	72
V.1.5.5. Produs medicinal veterinar pe bază de nanotehnologii	72
V.1.5.6. Produse reprezentând terapie cu ARN antisens și ARN de interferență	73
V.2. Dosarul standard al unui antigen vaccinal	74
V.3. Dosarul pentru tulpini multiple	75
V.4. Tehnologia unei platforme de vaccinare	75
V.5. Produse medicinale veterinare homeopatice autorizate	76

SECȚIUNEA I

PRINCIPII ȘI CERINȚE GENERALE

I.1. **Principii generale**

- I.1.1. Documentația care însoțește o cerere de acordare a unei autorizații de comercializare în temeiul articolului 8 și al articolelor 18-25 se prezintă în conformitate cu cerințele stabilite în prezenta anexă și ia în considerare ghidurile publicate de Comisie și cerințele referitoare la formatul electronic publicate de agenție.
- I.1.2. La întocmirea dosarului pentru cererea de acordare a unei autorizații de comercializare, solicitanții iau de asemenea în considerare cel mai recent stadiu al cunoașterii privind produsele medicinale veterinare și ghidurile științifice referitoare la calitatea, siguranța și eficacitatea produselor medicinale veterinare, publicate de agenție.
- I.1.3. În cazul produselor medicinale veterinare, pentru părțile corespunzătoare din dosar sunt aplicabile toate monografiile relevante din Farmacopeea Europeană, inclusiv monografiile generale și capitolele generale.
- I.1.4. Procesele de fabricație utilizate în fabricarea substanței (substanțelor) active și a produsului finit respectă bunele practici de fabricație (BPF).
- I.1.5. Toate informațiile care sunt relevante pentru evaluarea produsului medicinal veterinar în cauză se includ în cerere, indiferent dacă sunt favorabile sau nefavorabile produsului. În special, se prezintă toate detaliile relevante legate de orice studiu sau trial incomplet sau abandonat referitor la produsul medicinal veterinar.
- I.1.6. Studiile farmacologice, toxicologice, privind reziduurile și cele preclinice se efectuează în conformitate cu dispozițiile privind bunele practici de laborator (BPL) stabilite în Directivele 2004/10/CE ⁽¹⁾ și 2004/9/CE ⁽²⁾ ale Parlamentului European și ale Consiliului.
- I.1.7. Toate experimentele pe animale se efectuează ținându-se cont de principiile stabilite în Directiva 2010/63/UE, în pofida locului în care se desfășoară experimentele.
- I.1.8. Evaluarea riscurilor pentru mediu ale eliberării produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic (OMG-uri) sau care constau în astfel de organisme în sensul articolului 2 din Directiva 2001/18/CE se include în dosar sub forma unui document separat. Informațiile sunt prezentate în conformitate cu dispozițiile Directivei 2001/18/CE, luându-se în considerare ghidurile publicate de Comisie.
- I.1.9. Solicitantul confirmă în partea 1 a dosarului pentru o cerere de autorizație de comercializare faptul că toate datele transmise care sunt relevante pentru calitatea, siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar, inclusiv datele aflate la dispoziția publicului, nu fac obiectul protecției documentației tehnice.

I.2. **Cerințele privind conținutul dosarului**

Orice dosar pentru o cerere de autorizație de comercializare a unui produs medicinal veterinar cuprinde următoarele părți:

I.2.1. **Partea 1: Rezumatul dosarului**

Partea 1 cuprinde informații administrative, astfel cum sunt prezentate în anexa I, după cum urmează:

- (a) partea 1A: punctele 1-4 și 6.1-6.4;
- (b) partea 1B: punctul 5;
- (c) partea 1C: punctul 6.5.

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

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

În ceea ce privește partea 1B punctul 5.1, în legătură cu articolul 35 alineatul (1) litera (l), o cerere prin care se propune clasificarea unui produs medicinal veterinar ca produs care «se eliberează fără prescripție veterinară» include o revizuire critică a caracteristicilor produsului, pentru a se justifica conformitatea unei astfel de clasificări, luându-se în considerare siguranța animalelor-țintă și a celor care nu sunt animale-țintă, sănătatea publică, precum și siguranța mediului, așa cum se subliniază în criteriile de la articolul 34 alineatul (3) literele (a)-(g).

Fiecare raport critic al experților se redactează ținând cont de starea cunoștințelor științifice la momentul depunerii cererii. El conține o evaluare a diverselor teste și trialuri efectuate, care constituie dosarul autorizației de introducere pe piață, și se referă la toate aspectele relevante pentru evaluarea calității, a siguranței și a eficacității produsului medicinal veterinar. În raport se menționează detalii privind rezultatele testelor și ale trialurilor incluse în dosar, precum și referințe bibliografice precise. Se furnizează copii ale referințelor bibliografice citate.

Rapoartele critice ale experților se semnează și se datează de către autor și se însoțesc de informații privind educația, pregătirea și experiența profesională a autorului. Se declară relațiile profesionale ale autorului cu solicitantul.

Rapoartele critice ale experților și anexele trebuie să conțină trimiteri precise și clare la informațiile cuprinse în documentația tehnică.

În cazul în care partea 2 este prezentată folosindu-se formatul documentului tehnic comun (CTD), pentru raportul critic al experților cu privire la calitate se utilizează rezumatul global privind calitatea.

Pentru părțile 3 și 4, raportul critic al experților trebuie să cuprindă și un rezumat sub formă de tabel al întregii documentații tehnice și al tuturor datelor relevante transmise.

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

1. Datele farmaceutice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice) privind calitatea includ, pentru substanța activă sau substanțele active și pentru produsul medicinal veterinar finit, informații referitoare la procesul de fabricație, la caracterizarea și proprietățile, procedurile și cerințele de control al calității, la stabilitate, precum și o descriere a compoziției, a dezvoltării și a formei de prezentare a produsului medicinal veterinar.
2. Sunt aplicabile toate monografiile, inclusiv monografiile specifice, monografiile generale și capitolele generale din Farmacopeea Europeană. Pentru produse medicinale veterinare imunologice, sunt aplicabile toate monografiile, inclusiv monografiile specifice, monografiile generale și capitolele generale din Farmacopeea Europeană, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare. În cazul în care nu există o monografie în Farmacopeea Europeană, poate fi utilizată monografia din farmacopeea unui stat membru. În cazurile în care o substanță nu este descrisă nici în Farmacopeea europeană, nici în farmacopeea unui stat membru, se poate accepta și conformitatea cu o monografie din farmacopeea unei țări terțe, dacă conformitatea ei este demonstrată; în astfel de cazuri, solicitantul prezintă o copie a monografiei însoțită de o traducere, dacă este cazul. Se prezintă date care să demonstreze capacitatea monografiei de a asigura controlul adecvat al calității unei substanțe.
3. Eventuala utilizare a unor teste diferite de cele menționate în farmacopee se justifică prin furnizarea de dovezi din care să reiasă că materialele ar îndeplini, dacă ar fi testate în conformitate cu farmacopeea, cerințele de calitate prevăzute în monografia relevantă din farmacopee.
4. Toate procedurile de testare pentru analiză și controlul calității țin cont de ghidurile și cerințele stabilite. Se prezintă rezultatele studiilor de validare. Descrierea procedurii (procedurilor) de testare trebuie să fie suficient de detaliată, astfel încât procedura (procedurile) să poată fi reprodusă (reproduse) în cadrul testelor de control efectuate la solicitarea autorității competente și să fie evaluată (evaluate) corespunzător de către autoritatea competentă. Se descrie în mod adecvat orice aparat sau echipament special care se poate utiliza și, dacă este relevant, se prezintă și o schemă a acestuia. Se adaugă formulele reactivilor de laborator pentru fiecare metodă de preparare, dacă este necesar. Pentru procedurile de testare incluse în Farmacopeea Europeană sau în farmacopeea unui stat membru, descrierea menționată se poate înlocui printr-o referință detaliată la farmacopeea în cauză.

5. În cazul în care sunt disponibile, se utilizează materialele de referință chimice și biologice din Farmacopeea Europeană. În cazul în care sunt utilizate alte materiale și standarde de referință, acestea se identifică și se descriu detaliat.
6. Datele farmaceutice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice) privind calitatea substanței active și/sau a produsului finit pot fi incluse în dosar în formatul documentului tehnic comun (CTD).
7. În cazul produselor medicinale veterinare biologice, inclusiv al celor imunologice, se includ în dosar informații referitoare la solvenții necesari pentru prepararea produsului finit. Un produs medicinal veterinar biologic este considerat un singur produs chiar și în cazul în care sunt necesari mai mulți solvenți pentru obținerea unor diferite preparate pe baza produsului finit, care pot fi administrate pe căi diferite sau prin metode diferite. Solvenții furnizați împreună cu produse medicinale veterinare biologice pot fi ambalați împreună cu flacoanele de substanță activă sau separat.
8. În conformitate cu Directiva 2010/63/UE și cu Convenția europeană pentru protecția animalelor vertebrate utilizate în experimente și alte scopuri științifice, testele se efectuează astfel încât să se utilizeze un număr minim de animale și să se reducă la minimum durerea, suferința, stresul sau vătămările de durată. Dacă este posibil, se utilizează ca alternativă un test *in vitro* atunci când acesta determină înlocuirea sau reducerea utilizării animalelor sau reducerea suferinței.

I.2.3. **Partea 3: Documentația privind siguranța (teste privind siguranța și reziduurile)**

1. Dosarul studiilor vizând siguranța include următoarele:
 - (a) sinteza testelor efectuate conform prezentei părți, în care se includ referințe detaliate la literatura de specialitate și care conține o discuție obiectivă referitoare la toate rezultatele obținute. Se indică și se discută omiterea oricăror teste sau trialuri menționate și includerea unui tip de studiu alternativ;
 - (b) o declarație de conformitate cu bunele practici de laborator pentru studiile preclinice, dacă este cazul, împreună cu o analiză a contribuției pe care orice studiu care nu a fost realizat în conformitate cu BPL o poate aduce la evaluarea generală a riscurilor, și cu justificarea statutului de neconformitate cu BPL.
2. Dosarul cuprinde următoarele elemente:
 - (a) un index al tuturor studiilor și trialurilor incluse în dosar;
 - (b) justificarea omisiunii oricărui tip de studiu și de trial;
 - (c) o explicație pentru includerea unui tip de studiu sau de trial alternativ;
 - (d) o analiză a contribuției pe care orice studiu sau trial care nu a fost realizat în conformitate cu BPL o poate aduce la evaluarea generală a riscurilor și justificarea statutului de neconformitate cu BPL.

I.2.4. **Partea 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice)**

1. Dosarul vizând eficacitatea include toată documentația preclinică și clinică, indiferent dacă este favorabilă sau nefavorabilă produselor medicinale veterinare, pentru a se permite o evaluare generală obiectivă a raportului beneficiu/risc specific produsului în cauză.
2. Dosarul studiilor vizând eficacitatea include următoarele:
 - (a) sinteza testelor efectuate conform prezentei părți, în care se includ referințe detaliate la literatura de specialitate și care conține o discuție obiectivă referitoare la toate rezultatele obținute. Se indică și se discută omiterea oricăror teste sau trialuri menționate și includerea unui tip de studiu alternativ;
 - (b) o declarație de conformitate cu bunele practici de laborator pentru studiile preclinice, dacă este cazul, împreună cu o analiză a contribuției pe care orice studiu care nu a fost realizat în conformitate cu BPL o poate aduce la evaluarea generală a riscurilor, și cu justificarea statutului de neconformitate cu BPL.
3. Dosarul cuprinde următoarele elemente:
 - (a) un index al tuturor studiilor incluse în dosar;
 - (b) o justificare a omiterii oricărui tip de studiu;
 - (c) o explicație pentru includerea unui tip de studiu alternativ.

4. Obiectivul trialurilor clinice descrise în această parte este acela de a demonstra eficacitatea produsului medicinal veterinar. Toate afirmațiile făcute de solicitant cu privire la proprietățile, efectele și utilizarea produsului trebuie să fie confirmate pe deplin de rezultatele trialurilor specifice cuprinse în cererea de acordare a autorizației de comercializare.
5. Toate trialurile vizând eficacitatea se realizează în conformitate cu un protocol detaliat, verificat în amănunțime, care se înregistrează în scris înaintea începerii trialului. Bunăstarea animalelor implicate în trialuri face obiectul supravegherii veterinare și este luată pe deplin în considerare la elaborarea tuturor protocolelor trialurilor, pe tot parcursul unui trial.
6. Trialurile clinice (trialurile efectuate în teren) se desfășoară în conformitate cu principiile consacrate ale bunelor practici clinice, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.
7. Înainte de începerea oricărui trial clinic efectuat în teren, se obține și se documentează consimțământul informat al proprietarului animalelor care urmează să fie utilizate în trial. În particular, proprietarul animalelor este informat în scris cu privire la consecințele participării la trial pentru eliminarea ulterioară a animalelor tratate sau pentru obținerea de produse alimentare de la animalele tratate.

I.2.5. **Cerințe detaliate pentru diferite tipuri de produse medicinale veterinare sau dosare ale autorizațiilor de comercializare**

1. Cerințele detaliate pentru diferite tipuri de produse medicinale veterinare sau tipuri specifice de dosare ale autorizațiilor de comercializare sunt prezentate în următoarele secțiuni din prezenta anexă:
 - (a) secțiunea II conține cerințele standardizate pentru cererile vizând produsele medicinale veterinare, altele decât produse medicinale veterinare biologice.
 - (b) secțiunea III conține cerințele standardizate pentru cererile privind produsele medicinale veterinare biologice:
 - (i) secțiunea IIIa conține cerințele standardizate pentru cererile privind produsele medicinale veterinare biologice, altele decât produsele medicinale veterinare imunologice;
 - (ii) secțiunea IIIb conține cerințele standardizate pentru cererile privind produsele medicinale veterinare imunologice;
 - (c) secțiunea IV conține cerințele aferente dosarului aplicabile unor tipuri specifice de dosare ale autorizațiilor de comercializare;
 - (d) secțiunea V conține cerințele aferente dosarului aplicabile unor anumite tipuri de produse medicinale veterinare.

SECȚIUNEA II

CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE, ALTELE DECÂT PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE BIOLOGICE

Următoarele cerințe detaliate se aplică produselor medicinale veterinare, altele decât produsele medicinale veterinare biologice, cu excepția cazului în care în secțiunea IV se specifică altfel.

II.1. **Partea 1: Rezumatul dosarului**

A se vedea secțiunea I.

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

II.2A. **Descrierea produsului**

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

1. Compoziția calitativă a tuturor constituenților produsului medicinal înseamnă denumirea sau descrierea următoarelor:
 - (a) substanța activă (substanțele active);

- (b) excipienții, constituenții excipienților, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv coloranți, conservanți, adjuvanți, stabilizatori, agenți de creștere a vâscozității, emulsifianți, substanțe aromatizante și aromatice;
 - (c) alți constituenți ai învelișului exterior al produselor medicinale veterinare – cum ar fi capsule, capsule gelatinoase, dispozitive intraruminale etc. – destinați ingerării de către animale sau administrării pe altă cale;
 - (d) toate datele relevante referitoare la ambalajul direct și, după caz, ambalajul exterior și, dacă este cazul, la modul de închidere, împreună cu detalii privind dispozitivele cu ajutorul cărora se utilizează sau se administrează produsul medicinal veterinar și care se livrează împreună cu acesta.
2. Terminologia uzuală care trebuie folosită la descrierea constituenților produselor medicinale veterinare reprezintă, în pofida aplicării celorlalte dispoziții ale articolului 8:
- (a) pentru substanțele care apar în Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, în farmacopeea națională a unuia dintre statele membre, titlul principal al monografiei în cauză, cu trimitere la farmacopeea respectivă;
 - (b) pentru alte substanțe, denumirea comună internațională (INN) recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), la care se poate adăuga altă denumire comună sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă;
 - (c) constituenții care nu au o denumire comună internațională sau o denumire științifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare a acestora și a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, orice alt detaliu relevant;
 - (d) pentru materiile colorante, desemnarea prin codul «E», care le este atribuit prin Directiva 2009/35/CE.
3. Pentru a se furniza compoziția cantitativă a tuturor substanțelor active și a excipienților din produsele medicinale veterinare, este necesar, în funcție de forma farmaceutică în cauză, să se specifice, pentru fiecare substanță activă și excipient, masa sau numărul de unități de activitate biologică, fie pe unitate de doză, fie pe unitate de masă sau de volum.
4. Unitățile de activitate biologică se utilizează pentru substanțele care nu pot fi definite chimic. Dacă a fost definită o unitate internațională de activitate biologică, se utilizează aceasta. Dacă nu a fost definită o unitate internațională, unitățile de activitate biologică se exprimă astfel încât să se ofere informații clare cu privire la activitatea substanței prin utilizarea, după caz, a unităților din Farmacopeea Europeană.
5. La informațiile privind compoziția cantitativă se adaugă:
- (a) pentru preparatele cu doză unică: masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă din fiecare recipient unitar, luându-se în considerare volumul utilizabil al produsului, după reconstituire, când este cazul;
 - (b) pentru produsele medicinale veterinare care urmează să fie administrate sub formă de picături: masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă conținută într-o picătură sau conținută în numărul de picături ce corespund la 1 ml sau la 1 g de preparat;
 - (c) pentru formele farmaceutice care urmează să fie administrate în cantități măsurate: masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă per cantitatea măsurată.
6. Substanțele active prezente sub formă de compuși sau derivați sunt indicate cantitativ cu ajutorul masei totale a acestora și, dacă este necesar sau relevant, cu ajutorul masei elementului sau a elementelor active din moleculă.
7. Pentru produsele medicinale veterinare care conțin o substanță activă care face pentru prima dată obiectul unei cereri de acordare a unei autorizații de comercializare în Uniunea Europeană, datele cantitative cu privire la o substanță activă care este o sare sau un hidrat se exprimă întotdeauna prin masa elementului sau elementelor active din moleculă. Compoziția cantitativă a tuturor produselor medicinale veterinare autorizate ulterior în statele membre este exprimată în același mod pentru aceeași substanță activă.

II.2A2. Dezvoltarea produsului

1. Se furnizează o explicație privind alegerea compoziției, a constituenților, a ambalajului, a funcției excipienților în produsul finit și a metodei de fabricație a produsului finit, inclusiv justificarea metodei alese și detaliile privind procesele de sterilizare și/sau procedurile aseptice utilizate. Explicația respectivă trebuie să fie confirmată de date științifice referitoare la dezvoltarea farmaceutică. Se declară orice exces, împreună cu justificarea aferentă. Se demonstrează faptul că instrucțiunile de utilizare și caracteristicile microbiologice (puritatea microbiologică și activitatea antimicrobiană) sunt adecvate pentru utilizarea preconizată a produsului medicinal veterinar, după cum este specificat în dosarul cererii pentru obținerea autorizației de comercializare.
2. Se prezintă un studiu cu privire la interacțiunea dintre produsul finit și ambalajul primar ori de câte ori se consideră că există riscul unei astfel de interacțiuni, în special dacă sunt în cauză preparate injectabile.
3. Dimensiunile propuse ale ambalajelor se justifică în relație cu calea de administrare, posologia și specia sau speciile-țintă propuse, în special în cazul substanțelor (active) antimicrobiene.
4. În cazul în care produsul finit se furnizează împreună cu un dispozitiv de dozare, se demonstrează precizia dozelor.
5. Atunci când se recomandă utilizarea unui test auxiliar împreună cu produsul finit (de exemplu, un test de diagnostic), se furnizează informații relevante despre test.
6. Pentru produsele medicinale veterinare destinate a fi încorporate în hrana pentru animale, se prezintă informații privind proporția de includere, instrucțiuni privind încorporarea, omogenitatea și compatibilitatea sau caracterul adecvat al hranei pentru animale.

II.2B. Descrierea metodei de fabricație

1. Descrierea metodei de fabricație care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare în temeiul articolului 8 se redactează astfel încât să se ofere o schemă corespunzătoare cu privire la natura operațiilor utilizate.
2. În acest sens, descrierea include cel puțin următoarele:
 - (a) formula reală de fabricație a lotului (loturilor) comerciale propuse, cu detalii cantitative ale tuturor substanțelor utilizate. Se menționează orice substanță care ar putea să dispară în timpul fabricației; se indică orice exces;
 - (b) descrierea diferitelor etape de fabricație, cu informații despre regimul procesului, sub formă de relatare însoțită de o diagramă a procesului;
 - (c) în cazul fabricației continue, toate detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității produsului finit. Se furnizează informații despre modul în care este definit un lot (de exemplu, ca perioadă de timp sau cantitate de produs, sub formă de intervale);
 - (d) o listă a controalelor de producție, cu precizarea etapei de fabricație în care se efectuează și a criteriilor de acceptare;
 - (e) studii experimentale de validare a procesului de fabricație și, după caz, schema de validare a procesului de fabricație pentru loturile de producție;
 - (f) pentru produsele sterile, în cazul în care sunt utilizate condiții de sterilizare care nu corespund farmacopeii, detalii privind procesele de sterilizare și/sau procedurile aseptice utilizate.

II.2C. Producția și controlul materialelor de start

1. În sensul prezentului punct, «materiale de start» înseamnă toate substanțele active, excipienții și ambalajele (ambalajul direct și sistemul său de închidere și, dacă este cazul, ambalajul exterior și orice dispozitiv de dozare furnizat împreună cu produsul medicinal veterinar).
2. Dosarul include specificațiile și informațiile privind testele care trebuie efectuate pentru controlul calității tuturor loturilor de materiale de start.
3. Controalele de rutină efectuate pentru materialele de start se efectuează în același mod precum cel declarat în dosar.

4. În cazul în care a fost emis un certificat de conformitate de către Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale pentru un material de start, o substanță activă sau un excipient, respectivul certificat constituie referința la monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană.
5. În cazul în care se face trimitere la un certificat de conformitate, producătorul prezintă solicitantului, în scris, asigurarea că procesul de fabricație nu a fost modificat de la acordarea certificatului de conformitate de către Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale. În cazul în care câmpul referitor la declarația de acces, «*Box of access*», din certificat este completat și semnat, cerința respectivă se consideră îndeplinită fără a fi necesare asigurări suplimentare.
6. Pentru materialele de start se prezintă certificate de analiză, pentru a se demonstra conformitatea cu specificația definită.

II.2C1. **Substanța sau substanțele active**

1. Datele solicitate se transmit printr-una dintre cele trei modalități detaliate la punctele 2-4.
2. Se transmit următoarele detalii:
 - (a) informații referitoare la identitate, la structură și o listă a proprietăților fizico-chimice și a altor proprietăți relevante ale substanței active, în special a proprietăților fizico-chimice care pot afecta siguranța și eficacitatea substanței active. Când este relevant, datele referitoare la structura moleculară includ secvența schematică a aminoacizilor și masa moleculară relativă;
 - (b) informații privind procesul de fabricație, care trebuie să includă o descriere a procesului de fabricație a substanței active, care reprezintă angajamentul solicitantului pentru fabricarea substanței active. Se enumeră toate materialele necesare pentru fabricarea substanței (substanțelor) active, identificându-se etapa în care se utilizează fiecare material în cadrul procesului. Se furnizează informații cu privire la calitatea și controlul acestor materiale. Se furnizează informații care să demonstreze că materialele sunt conforme cu standardele corespunzătoare pentru utilizarea prevăzută;
 - (c) informații privind controlul calității, care trebuie să conțină testele (inclusiv criteriile de acceptare) efectuate în fiecare etapă critică, informații privind calitatea și controlul produselor intermediari și validarea procesului și/sau studiile de evaluare, după caz. De asemenea, ele trebuie să conțină rezultatele validării metodelor de analiză aplicate substanței active, dacă este cazul;
 - (d) informații privind impuritățile, care trebuie să indice impuritățile predictibile împreună cu nivelurile și natura impurităților observate. De asemenea, ele trebuie să conțină, dacă este relevant, informații privind siguranța acestor impurități.

3. Dosarul standard al substanței active

Pentru o substanță activă de origine nebiologică, solicitantul poate asigura faptul că informațiile referitoare la substanța activă de la punctul 2 sunt trimise direct autorităților competente de către producătorul substanței active sub forma unui dosar standard al substanței active. În acest caz, producătorul substanței active îi furnizează solicitantului toate datele (partea din dosarul standard al substanței active care îi corespunde solicitantului) care ar putea să îi fie necesare acestuia din urmă pentru a-și asuma responsabilitatea pentru produsul medicinal veterinar. În dosarul produsului medicinal se include o copie a datelor furnizate solicitantului de către producătorul substanței active. Producătorul substanței active îi confirmă, în scris, solicitantului că asigură uniformitatea loturilor și faptul că procesul de fabricație sau specificațiile tehnice nu se modifică fără informarea solicitantului.

4. Certificatul de conformitate emis de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale

Se furnizează certificatul de conformitate și toate datele suplimentare relevante pentru forma farmaceutică care nu sunt incluse în certificatul de conformitate.

II.2C1.1. Substanțele active prezentate în farmacopei

1. Se consideră că substanțele active care îndeplinesc cerințele din Farmacopeea Europeană sau, în absența unei monografii din Farmacopeea Europeană, din farmacopeea unuia dintre statele membre, respectă într-o măsură suficientă dispozițiile articolului 8. În acest caz, descrierea metodelor și procedurilor de analiză se înlocuiește în fiecare secțiune relevantă cu o trimitere corespunzătoare la farmacopeea în cauză.
2. În cazurile în care o specificație dintr-o monografie din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea națională a unui stat membru este insuficientă pentru asigurarea calității substanței, autoritățile competente pot solicita mai multe specificații corespunzătoare solicitantului, inclusiv criteriile de acceptare pentru anumite impurități și procedurile de testare validate.
3. Autoritățile competente informează autoritățile responsabile de farmacopeea în cauză. Deținătorul autorizației de comercializare prezintă autorităților responsabile de farmacopeea în cauză detalii privind presupusa insuficiență și specificațiile suplimentare aplicate.

II.2C1.2. Substanțe active care nu sunt prezentate într-o farmacopee

1. Substanțele active care nu sunt prezentate în nicio farmacopee se descriu sub forma unei monografii cu următoarele rubrici:
 - (a) denumirea constituentului care îndeplinește condițiile din partea II.2A1 punctul 2 se completează cu eventualele sinonime comerciale sau științifice;
 - (b) definiția substanței, stabilită într-o formă similară celei utilizate în Farmacopeea Europeană, este însoțită de orice document explicativ necesar, în special cu privire la structura moleculară. Dacă descrierea substanțelor este posibilă numai prin metoda de fabricație, descrierea trebuie să fie suficient de detaliată pentru a caracteriza o substanță cu compoziție și efecte constante;
 - (c) metodele de identificare se pot descrie sub forma procedurilor tehnice complete utilizate pentru producerea substanței și sub forma testelor care trebuie efectuate în mod obișnuit;
 - (d) testele pentru determinarea purității se descriu cu referire la fiecare impuritate predictibilă, în special la cele care pot avea un efect dăunător și, dacă este necesar, la cele care, având în vedere combinația de substanțe la care se referă cererea, ar putea să influențeze negativ stabilitatea produsului medicinal sau să denatureze rezultatele analitice;
 - (e) testele și criteriile de acceptare utilizate în controlul parametrilor relevanți pentru produsul finit, cum ar fi sterilitatea, trebuie descrise, iar metodele trebuie să fie validate, dacă este cazul;
 - (f) referitor la substanțele complexe de origine vegetală sau animală, la stabilirea metodei generale de analiză se face distincție între situația în care, date fiind efectele farmacologice multiple, este necesar controlul chimic, fizic sau biologic al componentelor principale și situația în care substanțele conțin una sau mai multe grupe de principii cu activitate similară.
2. Prin datele respective trebuie să se demonstreze că setul de proceduri de testare propus este suficient pentru controlul calității substanței active pornind de la sursa definită.

II.2C1.3. Caracteristicile fizico-chimice care pot afecta biodisponibilitatea

În cadrul descrierii generale a substanțelor active se furnizează următoarele date referitoare la substanțele active, în cazul în care biodisponibilitatea produsului medicinal veterinar depinde de aceste date:

- (a) forma cristalină și solubilitatea;
- (b) dimensiunea particulelor;
- (c) starea de hidratare;

- (d) coeficientul de separare ulei/apă;
- (e) valorile pK/pH.

Literele (a)-(c) nu se aplică substanțelor utilizate numai în soluție.

II.2C2. **Excipienții**

1. Se consideră că excipienții care îndeplinesc cerințele din Farmacopeea Europeană sau, în absența unei monografii din Farmacopeea Europeană, din farmacopeea unuia dintre statele membre, respectă într-o măsură suficientă dispozițiile articolului 8. În acest caz, descrierea metodelor și procedurilor de analiză se înlocuiește în fiecare secțiune relevantă cu o trimitere corespunzătoare la farmacopeea în cauză. Dacă este cazul, cerințele monografiei se completează cu teste suplimentare pentru controlul parametrilor, cum ar fi dimensiunea particulelor, sterilitatea și/sau solvenții reziduali.
2. În lipsa unei monografii care figurează într-o farmacopee, se propune și se justifică o specificație. Se respectă cerințele privind specificațiile, astfel cum sunt stabilite în partea II.2C1.2 punctul 1 literele (a)-(e) pentru substanța activă. Se prezintă metodele propuse și datele de validare care stau la baza acestora.
3. Se prezintă o declarație pentru a se confirma că materiile colorante care urmează să fie incluse în produsele medicinale veterinare îndeplinesc cerințele Directivei 2009/35/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽³⁾, cu excepția cazului în care cererea de autorizare de comercializare se referă la anumite produse medicinale veterinare de uz topic, cum ar fi zgărzile și crotaliile medicamentate.
4. Se prezintă o declarație pentru a se confirma că materiile colorante corespund criteriilor de puritate prevăzute în Regulamentul (UE) nr. 231/2012 al Comisiei ⁽⁴⁾.
5. Pentru excipienții noi, adică excipientul sau excipienții utilizați pentru prima dată în Uniune într-un produs medicinal veterinar sau pe o cale de administrare nouă, se transmit detalii cu privire la fabricație, caracterizare și controale, cu trimiteri în sprijinul datelor de siguranță, atât clinice, cât și neclinice. Pentru materiile colorante se consideră suficiente declarațiile de conformitate de la punctele 3 și 4.

II.2C3. **Ambalajul (recipientele și sistemele de închidere)**

II.2C3.1. **Substanța activă**

1. Se furnizează informații privind recipientul și sistemul său de închidere pentru substanța activă, inclusiv identitatea oricărui material din ambalajul direct și specificațiile acestuia. Nivelul de informații necesare se determină în funcție de starea fizică (lichidă sau solidă) a substanței active.
2. În cazul în care pentru substanța activă care provine de la sursa propusă se transmite un certificat de conformitate și în acesta se specifică un recipient și sistemul său de închidere, informațiile detaliate cu privire la acestea pentru substanța activă care provine din sursa respectivă pot fi înlocuite cu o trimitere la certificatul de conformitate în curs de valabilitate.
3. În cazul în care pentru substanța activă care provine de la sursa propusă se transmite un dosar standard al substanței active și în acesta se specifică un recipient și sistemul său de închidere, informațiile detaliate cu privire la acestea pentru substanța activă care provine din sursa respectivă pot fi înlocuite cu o trimitere la dosarul standard al substanței active.

II.2C3.2. **Produsul finit**

1. Se transmit informații privind recipientul și sistemul său de închidere și privind orice dispozitiv pentru produsul finit, inclusiv identitatea oricărui material din ambalajul direct și specificațiile acestuia. Nivelul de informații necesare se determină în funcție de calea de administrare a produsului medicinal veterinar și de starea fizică (lichidă sau solidă) a formei farmaceutice.

⁽³⁾ Directiva 2009/35/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 23 aprilie 2009 privind materiile colorante care pot fi adăugate în produsele medicamentoase (JO L 109, 30.4.2009, p. 10).

⁽⁴⁾ Regulamentul (UE) nr. 231/2012 al Comisiei din 9 martie 2012 de stabilire a specificațiilor pentru aditivii alimentari enumerați în anexele II și III la Regulamentul (CE) nr. 1333/2008 al Parlamentului European și al Consiliului (JO L 83, 22.3.2012, p. 1).

2. În lipsa unei monografii care figurează într-o farmacopee, se propune și se justifică o specificație pentru materialul de ambalare.
3. Pentru materialele de ambalare utilizate pentru prima dată în Uniunea Europeană și care intră în contact cu produsul, se prezintă informații privind compoziția, fabricarea și siguranța.

II.2C4. **Substanțele de origine biologică**

1. Se furnizează informații cu privire la sursa, prelucrarea, caracterizarea și controalele tuturor materialelor de origine biologică (umană, animală, vegetală sau de la microorganisme) care sunt utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare, inclusiv date referitoare la siguranța virală, în conformitate cu ghidurile relevante.
2. În documentație se furnizează informații care demonstrează faptul că materialele provenite de la specii de animale relevante pentru transmiterea encefalopatiei spongiforme transmisibile (EST) respectă cerințele prevăzute în Nota pentru îndrumarul privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților encefalopatiilor spongiforme animale prin medicamentele de uz uman și veterinar, precum și cerințele prevăzute în monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană. Pentru demonstrarea respectării acestor cerințe se pot utiliza certificatele de conformitate emise de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale, împreună cu trimerile la monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană.

II.2D. **Testele de control efectuate pe intermediarele izolate în cursul procesului de fabricație**

1. În sensul prezentei secțiuni, «intermediare izolate» înseamnă materialul prelucrat parțial care poate fi stocat o perioadă de timp limitată și care este supus uneia sau mai multor etape de prelucrare ulterioare înainte de a deveni un produs finit.
2. Se stabilește o specificație pentru fiecare intermediar și se descriu și se validează metodele de analiză, dacă este cazul.
3. Se transmit informațiile de pe ambalajul primar al intermediarului, dacă acestea diferă de cele pentru produsul finit.
4. Se stabilesc un termen de valabilitate și condiții de depozitare ale intermediarului, pe baza datelor care reies din studiile de stabilitate.

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

1. Pentru controlul produsului finit, un lot de produse finite conține toate unitățile unei forme farmaceutice care s-au obținut din aceeași cantitate inițială de material și au fost supuse aceleiași serii de operații în procesul de fabricație și/sau de sterilizare. În cazul fabricației continue, mărimea lotului poate fi exprimată ca perioadă de timp sau cantitate de produs, sub formă de intervale.
2. Se precizează testele care se efectuează pe produsul finit. Se furnizează o justificare pentru specificația propusă. Se precizează și se justifică frecvența testelor care nu se efectuează ca teste de rutină. Se indică criteriile de acceptare pentru eliberare.
3. În dosar se includ detalii privind testele de control efectuate pe produsul finit la eliberare și privind validarea testelor respective. Aceste detalii se transmit în conformitate cu următoarele cerințe.
4. Dacă se utilizează proceduri de testare și criterii de acceptare diferite de cele menționate în monografiile relevante și în capitolele generale din Farmacopeea Europeană sau, dacă nu din aceasta, din farmacopeea unui stat membru, respectivele proceduri și criterii se justifică prin prezentarea de dovezi din care să reiasă că produsul finit ar putea, dacă ar fi testat conform respectivelor monografii, să îndeplinească condițiile de calitate din respectiva farmacopee, pentru forma farmaceutică în cauză.

II.2E1. Caracteristicile generale ale produsului finit

1. Printre testele efectuate pe produsul finit se includ întotdeauna anumite teste pentru controlul caracteristicilor generale ale unui produs. Testele în chestiune cuprind, după caz, verificarea maselor/volumelor medii și a abaterilor maxime, teste mecanice și fizice, verificarea aspectului vizual și verificarea caracteristicilor fizice, cum ar fi pH-ul sau mărimea particulelor. Pentru fiecare dintre aceste caracteristici, solicitantul specifică standardele și criteriile de acceptare.
2. Se descriu, la un nivel suficient de detaliat, condițiile de testare și eventualele echipamente/aparaturi utilizate, precum și standardele, ori de câte ori acestea nu sunt indicate în Farmacopeea Europeană sau în farmacopeea unui stat membru; același lucru este valabil în cazurile în care nu este posibilă aplicarea metodelor prevăzute de aceste farmacopei.

II.2E2. Identificarea și conținutul substanței sau substanțelor active

1. Identificarea și conținutul substanței sau substanțelor active se realizează fie pe un eșantion reprezentativ din lotul de producție, fie pe un număr de unități de doză analizate individual.
2. Cu excepția cazului în care există o justificare corespunzătoare, abaterea maximă acceptabilă pentru conținutul de substanță activă din produsul finit este mai mică sau egală cu $\pm 5\%$ în momentul fabricației.
3. În anumite cazuri de amestecuri deosebit de complexe, în care analiza substanțelor active care sunt foarte numeroase sau prezente în cantități foarte mici ar necesita o cercetare complicată, dificil de realizat pe fiecare lot de producție, se poate omite analiza uneia sau mai multor substanțe active din produsul finit, cu condiția ca aceste analize să se realizeze în etape intermediare ale procesului de producție. Acest procedeu simplificat nu se poate extinde la caracterizarea substanțelor în cauză. Procedului simplificat i se adaugă o metodă de determinare cantitativă, care să permită autorității competente să verifice, după introducerea pe piață a produsului medicinal, dacă acesta este conform cu specificația sa.
4. O analiză a activității biologice *in vivo* sau *in vitro* este obligatorie atunci când metodele fizico-chimice nu pot furniza informații suficiente privind calitatea produsului. O astfel de analiză include, pe cât posibil, materiale de referință și analize statistice care să permită calcularea limitelor de încredere. În cazul în care respectivele teste nu se pot efectua pe produsul finit, ele pot fi efectuate într-o etapă intermediară, cât mai spre sfârșitul procesului de fabricație.
5. Se indică nivelurile maxime acceptate ale produselor de degradare individuale și totale imediat după fabricare. Se prezintă raționamentul care a stat la baza includerii în specificație sau a excluderii din aceasta a produselor de degradare.

II.2E3. Identificarea și analiza componentelor excipienților

Pentru fiecare conservant antimicrobian și fiecare excipient care poate afecta biodisponibilitatea substanței active se efectuează obligatoriu un test de identificare și un test de limită superioară și inferioară, cu excepția cazului în care biodisponibilitatea este garantată de alte teste adecvate. Pentru orice antioxidant și orice excipient care ar putea avea reacții adverse asupra funcțiilor fiziologice se efectuează obligatoriu un test de identificare și un test de limită superioară, antioxidanții fiind supuși și unui test de limită inferioară la momentul eliberării.

II.2E4. Controalele microbiologice

În datele analitice se includ detalii cu privire la testele microbiologice, precum cele care vizează sterilitatea și endotoxinele bacteriene, în toate cazurile în care aceste teste sunt efectuate ca teste de rutină pentru verificarea calității produsului medicinal.

II.2E5. Uniformitatea loturilor

Pentru a se asigura o calitate constantă a produsului medicinal de la un lot la altul și pentru a se demonstra conformitatea cu specificațiile, se furnizează datele lotului, indicându-se rezultatele tuturor testelor efectuate în general pe [3] loturi fabricate în unitatea sau unitățile de fabricație propuse, conform procesului de producție descris.

II.2E6. Alte controale

Se controlează orice alt test considerat necesar pentru confirmarea calității produsului medicinal.

II.2F. Testul de stabilitate**II.2F1. Substanța sau substanțele active**

1. Se specifică o perioadă de retestare a substanței active și condițiile de depozitare a acesteia, cu excepția cazului în care fabricantul produsului finit retestează în totalitate substanța activă imediat înainte de utilizarea acesteia pentru fabricarea produsului finit.
2. Pentru a se dovedi modul în care calitatea unei substanțe active variază în timp sub influența unei varietăți de factori de mediu și pentru a se justifica perioada de retestare și condițiile de depozitare definite, dacă este cazul, se prezintă date privind stabilitatea. Se prezintă tipul de studii de stabilitate efectuate, protocoalele utilizate, procedurile de analiză folosite și validarea acestora, împreună cu rezultatele detaliate.
3. În cazul în care pentru substanța activă care provine de la sursa propusă este disponibil un certificat de conformitate și în acesta se specifică o perioadă de retestare și condiții de depozitare, datele privind stabilitatea pentru substanța activă provenită de la respectiva sursă pot fi înlocuite cu o trimitere la certificatul de conformitate în curs de valabilitate.
4. În cazul în care pentru substanța activă care provine de la sursa propusă se transmite un dosar standard al substanței active și în acesta se specifică date privind stabilitatea, informațiile detaliate cu privire la stabilitatea substanței active care provine de la sursa respectivă pot fi înlocuite cu o trimitere la dosarul standard al substanței active.

II.2F2. Produsul finit

1. Se prezintă o descriere a studiilor prin care s-au determinat termenul de valabilitate, condițiile de depozitare recomandate și specificațiile la expirarea termenului de valabilitate propus de către solicitant.
2. Se prezintă tipul de studii de stabilitate efectuate, protocoalele utilizate, procedurile de analiză folosite și validarea acestora, împreună cu rezultatele detaliate.
3. Dacă un produs finit trebuie reconstituit sau diluat înaintea administrării, sunt necesare detalii cu privire la termenul de valabilitate și la specificațiile produsului medicinal reconstituit/diluat, susținute de date relevante privind stabilitatea.
4. În cazul recipientelor cu doze multiple, se prezintă date privind stabilitatea, dacă acestea sunt relevante, pentru a se justifica termenul de valabilitate al medicamentului după prima străpungere sau deschidere, și se definește o specificație pentru recipientele aflate în uz.
5. Dacă un produs finit poate genera produse de degradare, solicitantul declară care sunt produsele respective și indică metodele de identificare și procedurile de testare utilizate.
6. Dacă datele privind stabilitatea arată că valoarea concentrației substanței active scade în timpul depozitării, în descrierea testelor de control pentru produsul finit se includ, dacă este cazul, analiza chimică și, dacă este necesar, studiul toxico-farmacologic pentru determinarea modificărilor suferite de substanță și, eventual, caracterizarea și/sau analiza produselor de degradare.
7. Se indică și se justifică nivelurile maxime acceptate ale produselor de degradare individuale și totale la expirarea termenului de valabilitate.
8. Pe baza rezultatelor testelor de stabilitate, se enumeră și se justifică testele realizate pe produsul finit pe parcursul termenului de valabilitate al acestuia, precum și criteriile de acceptare ale testelor respective.
9. Concluziile trebuie să conțină rezultatele analizelor care justifică termenul de valabilitate propus și, după caz, perioada de utilizare în condițiile de depozitare recomandate.

10. În plus, pentru produsele medicinale veterinare destinate a fi încorporate în hrana pentru animale, se prezintă informații privind stabilitatea și termenul de valabilitate propus după încorporarea în hrana pentru animale. De asemenea, se furnizează o specificație pentru hrana medicamentată pentru animale, care sunt fabricate cu ajutorul respectivelor produse medicinale veterinare în conformitate cu instrucțiunile de utilizare recomandate.

II.2.G. Alte informații

Pot fi incluse în dosar, la acest punct, informații privind calitatea produsului medicinal veterinar care nu sunt menționate la alte puncte din prezenta parte.

II.3. **Partea 3: Documentația privind siguranța (teste privind siguranța și reziduurile)**

1. Fiecare raport de studiu include:

- (a) o copie a planului studiului (a protocolului);
- (b) o declarație de conformitate cu bunele practici de laborator, după caz;
- (c) o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate;
- (d) o descriere și o justificare a sistemului de testare;
- (e) o descriere a rezultatelor obținute, suficient de detaliată pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor;
- (f) o analiză statistică a rezultatelor, dacă este cazul;
- (g) o analiză a rezultatelor, cu comentarii privind efectele observate și cele neobservate, precum și orice concluzie neobișnuită;
- (h) denumirea laboratorului;
- (i) numele conducătorului studiului;
- (j) semnătura și data;
- (k) locul și perioada de timp în care a fost efectuat studiul;
- (l) legenda cu abrevierile și codurile, indiferent dacă sunt acceptate pe plan internațional sau nu;
- (m) descrierea procedurilor matematice și statistice.

2. Studiile publicate pot fi acceptate dacă ele conțin o cantitate suficientă de date și detalii suficiente pentru a permite o evaluare independentă. Tehnicile experimentale se descriu într-un mod suficient de detaliat, astfel încât să fie posibilă reproducerea lor și investigatorul să le poată stabili valabilitatea. Rezumatele studiilor pentru care nu sunt disponibile rapoarte detaliate nu sunt acceptate ca documentație valabilă. Când substanța a fost evaluată anterior pentru stabilirea limitei maxime a reziduurilor (LMR), în vederea abordării anumitor cerințe de siguranță, se poate face referire la rapoartele publice europene de evaluare a LMR (EPMAR). În cazul în care se face referire la EPMAR, nu este necesar să se prezinte studii deja evaluate ca parte a evaluării LMR; se furnizează numai studii noi care nu sunt disponibile pentru evaluarea LMR. În cazul în care calea de expunere (de exemplu, pentru utilizator) nu este identică cu cea utilizată în conformitate cu Regulamentul (UE) 2018/782 al Comisiei ^(*), ar putea fi necesare studii noi.

II.3.A. Testele vizând siguranța

1. Se transmite o documentație adecvată privind siguranța, pe baza căreia să se poată evalua:

- (a) posibila toxicitate a produsului medicinal veterinar și orice efect periculos sau nedorit care poate apărea la speciile-țintă în condițiile de utilizare propuse;

^(*) Regulamentul (UE) 2018/782 al Comisiei din 29 mai 2018 de stabilire a principiilor metodologice pentru evaluarea riscurilor și pentru recomandările de gestionare a riscurilor menționate în Regulamentul (CE) nr. 470/2009 (JO L 132, 30.5.2018, p. 5).

- (b) posibilele riscuri care ar putea rezulta în urma expunerii oamenilor la produsul medicinal veterinar, de exemplu în timpul administrării acestuia la animal;
- (c) posibilele riscuri pentru mediu rezultate din utilizarea produsului medicinal veterinar.

2. În unele cazuri ar putea fi necesară testarea metaboliților compusului de bază, dacă aceștia sunt reziduuri care pot ridica probleme.
3. Un excipient utilizat pentru prima dată într-un produs medicinal veterinar sau pe o cale de administrare nouă se tratează la fel ca o substanță activă.

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

- (a) denumirea comună internațională (INN);
- (b) denumirea dată de Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată (IUPAC);
- (c) numărul CAS (*Chemical Abstracts Service*);
- (d) clasificarea terapeutică, farmacologică și chimică;
- (e) sinonime și abrevieri;
- (f) formula structurii;
- (g) formula moleculară;
- (h) masa moleculară;
- (i) gradul de puritate;
- (j) compoziția calitativă și cantitativă a impurităților;
- (k) descrierea proprietăților fizice:
 - (i) punctul de topire,
 - (ii) punctul de fierbere,
 - (iii) presiunea vaporilor,
 - (iv) solubilitatea în apă și în solvenți organici, exprimată în g/l, cu indicarea temperaturii,
 - (v) densitatea,
 - (vi) refracția luminii, rotația optică etc.;
- (l) formularea produsului.

II.3A2. **Farmacologie**

1. Studiile farmacologice au o importanță fundamentală pentru clarificarea mecanismelor prin care produsul medicinal veterinar produce efectele sale terapeutice și, în consecință, se includ studiile farmacologice realizate la speciile de animale de laborator și la animalele-țintă. Dacă este cazul, se poate face referire la studiile prezentate în partea 4 a dosarului.
2. În cazul în care un produs medicinal veterinar produce efecte farmacologice în absența unui răspuns toxic sau în doze mai mici decât acelea necesare pentru a produce efecte toxice, respectivele efecte farmacologice sunt luate în considerare pe parcursul evaluării siguranței produsului medicinal veterinar pentru utilizator.
3. Documentația referitoare la siguranță este întotdeauna precedată de detalii privind investigațiile farmacologice efectuate pe animalele de laborator și de toate informațiile relevante observate pe parcursul studiilor clinice desfășurate pe animale-țintă.

II.3A2.1. **Farmacodinamică**

Se furnizează informații privind mecanismul de acțiune al substanței sau al substanțelor active, împreună cu informații privind efectele farmacodinamice primare și secundare, pentru a se permite o mai bună înțelegere a oricărui efect advers în studiile realizate pe animale. Rapoartele detaliate privind proprietățile farmacodinamice în relație cu efectul terapeutic se includ în partea 4A a dosarului.

II.3A2.2. Farmacocinetică

Se furnizează date privind soarta metabolică a substanței active și a metaboliților acesteia la animalele de laborator, în ceea ce privește absorbția, distribuția, metabolismul și excreția (ADME). Datele se corelează cu concluziile privind raportul dintre doză și efect din studiile farmacologice și toxicologice, în scopul de a se determina nivelul adecvat de expunere.

II.3A3. Toxicologie

1. Documentația privind toxicologia respectă ghidurile publicate de agenție privind abordarea generală în materie de testare și ghidurile privind studiile specifice. În general, studiile de toxicitate se realizează pe substanța sau substanțele active și nu pe preparat, cu excepția cazului în care se prevede în mod specific altfel.

2. Studiile pe animale se efectuează pe rase consacrate de animale de laborator pentru care sunt disponibile (de preferat) date istorice.

3. Toxicitatea dozei unice

Studiile de toxicitate a dozei unice pot fi utilizate pentru a se anticipa:

- (a) posibilele efecte ale supradozei acute asupra speciilor-țintă;
- (b) posibilele efecte ale administrării accidentale la oameni;
- (c) dozele care pot fi folosite în mod util în studiile cu doze repetate.

Studiile de toxicitate a dozei unice indică efectele toxice acute ale substanței și durata de timp care precedă apariția și remisia lor.

Studiile care trebuie efectuate se selectează în vederea furnizării de informații privind siguranța utilizatorului; de exemplu, dacă se anticipează o expunere substanțială a utilizatorului produsului medicinal veterinar prin inhalare sau contact cu pielea, se studiază respectivele căi de expunere.

4. Toxicitatea după doze repetate

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

În mod normal este suficient un studiu de toxicitate după doze repetate la o singură specie de animale de laborator. Acest studiu poate fi înlocuit cu un studiu realizat pe animalul-țintă. Frecvența și calea de administrare, precum și durata studiului se aleg luându-se în considerare condițiile propuse de utilizare clinică și/sau de expunere a utilizatorului. Solicitantul prezintă motivele pentru amplexarea și durata studiilor și pentru dozele alese.

5. Toleranța speciilor-țintă

Se furnizează un rezumat al tuturor semnelor de intoleranță care au fost observate în cursul studiilor efectuate, în general cu formularea finală, la specia-țintă, în conformitate cu cerințele enunțate în partea II.4A4 (Toleranța la specia sau speciile-țintă). Se identifică studiile în cauză, dozele la care s-a produs intoleranța și speciile și rasele în cauză. De asemenea, se furnizează detalii cu privire la toate modificările fiziologice neașteptate. Rapoartele complete ale studiilor respective se includ în partea 4 a dosarului.

6. Toxicitatea pentru reproducere, inclusiv toxicitatea pentru dezvoltare

Studiul efectelor asupra reproducerii

În cazul produselor destinate utilizării la animale de reproducție, se furnizează studii de siguranță pentru reproducere, efectuate în conformitate cu Ghidul nr. 43 al VICH. Nu se preconizează studii de toxicitate pentru reproducere efectuate pe animale de laborator pentru evaluarea efectelor asupra utilizatorului.

7. Studiu de toxicitate pentru dezvoltare

Pentru evaluarea efectelor la speciile-țintă de animale nu sunt necesare studii de toxicitate pentru dezvoltare în cazul produselor destinate numai utilizării la alte animale decât cele de reproducție. În cazul altor produse se efectuează un studiu de toxicitate pentru dezvoltare la cel puțin o specie, care poate fi specia-țintă. În cazul în care studiul este efectuat pe speciile-țintă, aici se furnizează un rezumat, iar raportul complet al studiului se include în partea 4 a dosarului.

Pentru evaluarea siguranței utilizatorilor, se efectuează teste standard de toxicitate pentru dezvoltare, în conformitate cu teste standard bazate pe ghiduri consacrate (inclusiv Ghidul nr. 32 al VICH și testele recomandate de OCDE) în toate cazurile în care se poate preconiza o expunere semnificativă a utilizatorului.

8. Genotoxicitate

Se efectuează teste ale potențialului genotoxic, în vederea evidențierii modificărilor pe care o substanță le-ar putea produce în materialul genetic al celulelor. Se evaluează proprietățile genotoxice ale oricărei substanțe care urmează să fie inclusă pentru prima dată într-un produs medicinal veterinar.

Substanța sau substanțele active se supun unei serii standard de teste de genotoxicitate, în conformitate cu teste standard bazate pe ghiduri consacrate (inclusiv Ghidul nr. 23 al VICH și testele recomandate de OCDE).

9. Carcinogenitate

Când se decide dacă este necesară efectuarea de teste de carcinogenitate, se iau în considerare rezultatele testelor de genotoxicitate, relațiile structură-activitate și concluziile testelor de toxicitate după doze repetate care pot demonstra potențialul de apariție a modificărilor hiperplazice/neoplazice.

Se ia în considerare orice specificitate de specie care este cunoscută a mecanismului de toxicitate, precum și orice diferență de metabolism între speciile utilizate pentru studii, speciile de animale-țintă și om.

Testele de carcinogenitate se efectuează în conformitate cu teste standard bazate pe ghiduri consacrate (inclusiv Ghidul nr. 28 al VICH și testele recomandate de OCDE).

10. Excepții

Dacă un produs medicinal veterinar este destinat utilizării topice, se studiază absorbția sistemică la speciile de animale-țintă. Dacă se dovedește că absorbția sistemică este nesemnificativă, se pot omite testele de toxicitate după doze repetate, testele de toxicitate pentru reproducere și pentru dezvoltare și testele de carcinogenitate, exceptându-se cazurile în care:

- (a) în condițiile de utilizare stabilite, se preconizează administrarea pe cale orală a produsului medicinal veterinar la animal; sau
- (b) în condițiile de utilizare stabilite, se preconizează expunerea utilizatorului la produsul medicinal veterinar pe cale orală.

II.3A4. Alte cerințe

II.3A.4.1. Studii speciale

Pentru anumite grupuri de substanțe sau pentru cazurile în care efectele observate în timpul studiilor după doze repetate la animale includ modificări care indică, de exemplu, o imunotoxicitate, o neurotoxicitate sau disfuncții endocrine, sunt necesare teste suplimentare, de exemplu studii de sensibilizare sau teste de neurotoxicitate târzie. În funcție de natura produsului, poate fi necesară efectuarea de studii suplimentare pentru a se evalua mecanismul care stă la baza efectului toxic sau a potențialului de iritare.

Pentru produsele care ar putea fi asociate cu expunerea pielii și a ochilor, se furnizează studii referitoare la iritare și sensibilizare. Astfel de studii se efectuează în general cu formularea finală.

La conceperea studiilor respective și la evaluarea rezultatelor lor se iau în considerare cel mai recent stadiu al cunoștințelor științifice și ghidurile consacrate.

II.3A.4.2. Observații la oameni

Se furnizează informații care să indice dacă substanțele active din punct de vedere farmacologic ale produsului medicinal veterinar sunt utilizate ca medicamente în terapia umană. În caz afirmativ, se realizează o compilație a tuturor efectelor observate la oameni (inclusiv reacțiile adverse) și a cauzelor efectelor respective, în măsura în care ele ar putea fi importante pentru evaluarea siguranței produsului medicinal veterinar, incluzând, după caz, rezultate ale unor studii publicate; în cazurile în care anumiți constituenți ai produselor medicinale veterinare nu sunt sau nu mai sunt utilizați ca medicamente în terapia umană, se specifică motivele pentru aceasta, dacă sunt publice.

II.3A.4.3. Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la oameni

Cerințele referitoare la date descrise la prezentul punct sunt legate de substanțele antibacteriene și este posibil să nu fie pe deplin aplicabile altor tipuri de antimicrobiene (și anume antiviralelor, antifungicelor și antiprototozozelor), deși, în principiu, cerințele pot fi respectate, când este cazul.

În cazul acestor produse sunt necesare date privind apariția potențială a unor bacterii rezistente sau a unor determinanți de rezistență care pot afecta sănătatea oamenilor și care sunt asociați cu utilizarea produselor medicinale veterinare. Mecanismele de dezvoltare și de selecție a unei astfel de rezistențe sunt deosebit de importante din acest punct de vedere. Când este necesar, solicitantul propune măsuri de limitare a dezvoltării rezistenței în urma utilizărilor preconizate ale produsului medicinal veterinar.

Datele privind rezistența în cadrul unei utilizări clinice a produsului la animale-țintă se abordează în conformitate cu partea II.4A2. Când este relevant, se face trimitere la datele care fac obiectul părții II.4A2.

1. În cazul animalelor de la care se obțin produse alimentare, în evaluarea riscurilor se abordează:
 - (a) identificarea bacteriilor rezistente sau a determinanților de rezistență care ar putea fi asociați unor boli la om (bacterii zoonotice și/sau comensale) și care sunt selectați prin utilizarea produsului medicinal veterinar antimicrobian la animalele-țintă (identificarea pericolelor);
 - (b) probabilitatea eliberării pericolului sau a pericolelor identificate de la speciile-țintă de animale, ca urmare a utilizării produsului medicinal veterinar în cauză;
 - (c) probabilitatea expunerii ulterioare a omului la pericolul sau pericolele identificate prin alimente sau prin contact direct și consecințele unei astfel de expuneri (efecte nocive) asupra sănătății umane. Sunt disponibile orientări în Ghidul nr. 27 al VICH GL27 și în orientările UE.
2. Pentru animalele de companie, în analiza riscurilor pentru sănătatea umană sau cea publică se abordează:
 - (a) identificarea bacteriilor rezistente sau a determinanților de rezistență care ar putea fi asociați unor boli la om și care sunt selectați prin utilizarea produsului medicinal veterinar antimicrobian la animalele-țintă;
 - (b) o estimare a expunerii la bacterii zoonotice și comensale în speciile-țintă de animale, bazată pe condițiile de utilizare a produsului medicinal veterinar în cauză;
 - (c) luarea în considerare a expunerii ulterioare a omului la microorganisme rezistente la antimicrobiene și a consecințelor unei astfel de expuneri asupra sănătății umane.
3. Se abordează rezistența din mediu.

II.3A5. Siguranța utilizatorului

În această secțiune se includ o evaluare a efectelor constatate în părțile II.3A-II.3A4 și o corelare a efectelor respective cu tipul și gradul de expunere a omului la produs, în vederea formulării unor avertismente adecvate adresate utilizatorilor și a altor măsuri de gestionare a riscurilor.

Siguranța utilizatorului se abordează în conformitate cu ghidurile elaborate de Comitetul pentru medicamente de uz veterinar (CVMP).

II.3A6. Evaluarea riscurilor pentru mediu

1. Se efectuează o evaluare a riscurilor pentru mediu pentru a se estima potențialele efecte nocive pe care utilizarea produsului medicinal veterinar le-ar putea avea asupra mediului și pentru a se identifica riscul unor astfel de efecte. De asemenea, în evaluare se identifică orice măsură de precauție care poate fi necesară în vederea reducerii riscurilor.
2. Evaluarea se desfășoară în două etape. Prima etapă a evaluării se efectuează întotdeauna. Detaliile evaluării se furnizează în conformitate cu ghidurile publicate de agenție. Se indică expunerea potențială a mediului la produs și nivelul de risc asociat unei asemenea expuneri, luându-se în considerare, în special, următoarele elemente:
 - (a) specia sau speciile-țintă de animale și tipurile propuse de utilizare;
 - (b) metoda de administrare, în special amploarea posibilă în care produsul va pătrunde direct în sistemele ecologice;

- (c) posibila excreție a medicamentului, a substanțelor active ale acestuia sau a metaboliților relevanți în mediu, de către animalele tratate; persistența în aceste excremente;
- (d) eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a altor deșeuri de produse medicinale.

3. În a doua etapă se desfășoară o investigație specifică suplimentară privind soarta produsului și efectele acestuia asupra anumitor ecosisteme, în conformitate cu ghidurile publicate de către agenție. Se iau în considerare gradul de expunere a mediului la produs și informațiile disponibile privind proprietățile fizice/chimice, farmacologice și/sau toxicologice ale substanței sau ale substanțelor în cauză, inclusiv ale metaboliților, în cazul unui risc identificat, care au fost obținute în timpul desfășurării celorlalte teste și trialuri necesare în baza prezentului regulament.
4. În cazul produselor destinate speciilor de la care se obțin produse alimentare, substanțele persistente, bioacumulative și toxice (PBT) sau foarte persistente și foarte bioacumulative (vPvB) se clasifică în conformitate cu criteriile din anexa XIII la Regulamentul (CE) nr. 1907/2006 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽⁶⁾ (Regulamentul REACH) și se evaluează în conformitate cu ghidurile publicate de agenție pentru evaluarea caracterului PBT și vPvB al substanțelor din produsele medicinale veterinare.

II.3B. Testele privind reziduurile

1. În sensul prezentului punct, se aplică definițiile din Regulamentul (CE) nr. 470/2009.
2. Scopul studierii eliminării reziduurilor din țesuturile comestibile sau din ouă, lapte și miere (ceară, dacă este cazul) care provin de la animale tratate este de a se determina în ce condiții și în ce măsură reziduurile pot să persiste în produse alimentare care provin de la aceste animale. În plus, studiile servesc la stabilirea unei perioade de așteptare.
3. În cazul produselor medicinale veterinare destinate utilizării la animale de la care se obțin produse alimentare, documentația referitoare la reziduuri arată:
 - (a) în ce măsură și cât timp persistă reziduurile de produs medicinal veterinar sau de metaboliți ai acestuia în țesuturile comestibile ale animalului tratat sau în laptele, ouăle și/sau mierea (ceară, dacă este cazul) obținute de la acesta;
 - (b) că, pentru prevenirea oricăror riscuri pentru sănătatea consumatorului cauzate de produsele alimentare obținute din animale tratate, este posibil să se stabilească perioade de așteptare realiste care pot fi respectate în condițiile concrete din agricultură;
 - (c) că metoda sau metodele de analiză utilizate în studiile privind eliminarea reziduurilor sunt validate în mod suficient pentru a oferi siguranța necesară a faptului că datele prezentate privind reziduurile sunt adecvate pentru stabilirea perioadei de așteptare.

II.3B1. Identificarea produsului

Se asigură identificarea produsului sau a produselor medicinale veterinare utilizate în cadrul testării, inclusiv prin menționarea următoarelor:

- (a) compoziția;
- (b) rezultatele testelor fizico-chimice (potență și puritate) pentru lotul sau loturile relevante;
- (c) identificarea lotului.

II.3B2. Eliminarea reziduurilor (metabolismul și cinetica reziduurilor)

1. Obiectivul acestor studii, care măsoară viteza de eliminare a reziduurilor din animalul-țintă după ultima administrare a produsului medicinal veterinar, este de a permite stabilirea perioadelor de așteptare necesare pentru a se asigura că în produsele alimentare obținute de la animale tratate nu există reziduuri care pot constitui un pericol pentru consumatori.

⁽⁶⁾ Regulamentul (CE) nr. 1907/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 18 decembrie 2006 privind înregistrarea, evaluarea, autorizarea și restricționarea substanțelor chimice (REACH), de înființare a Agenției Europene pentru Produse Chimice, de modificare a Directivei 1999/45/CE și de abrogare a Regulamentului (CEE) nr. 793/93 al Consiliului și a Regulamentului (CE) nr. 1488/94 al Comisiei, precum și a Directivei 76/769/CEE a Consiliului și a Directivelor 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE și 2000/21/CE ale Comisiei (JO L 396, 30.12.2006, p. 1).

2. Se raportează starea actuală a LMR pentru componentele produsului medicinal veterinar la speciile-țintă relevante.
3. Nivelurile de reziduuri prezente se determină într-un număr suficient de momente în timp, după ce animalele utilizate pentru testare au primit ultima doză de produs medicinal veterinar. Studiile pe mamifere și păsări se efectuează în conformitate cu Ghidul nr. 48 al VICH și cu alte orientări relevante. Studiile vizând reziduurile din miere se desfășoară în conformitate cu Ghidul nr. 56 al VICH, iar studiile vizând eliminarea reziduurilor la specii acvatice, în conformitate cu Ghidul nr. 57 al VICH.
4. Pe baza evaluării, se abordează raționamentul pentru perioada de așteptare propusă.

II.3B3. **Metoda de analiză a reziduurilor**

Studiul (studiile) privind depleția reziduurilor, metoda (metodele) analitică (analitice) și validarea acesteia (acestora) se efectuează în conformitate cu VICH GL49.

Metoda de analiză ține cont de stadiul cunoștințelor științifice și tehnice disponibile la momentul depunerii cererii.

II.4. **Partea 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice)**

II.4A. **Studiile preclinice**

Studiile preclinice servesc la investigarea siguranței și a eficacității produsului la animalele-țintă și sunt necesare pentru a se stabili activitatea farmacologică, proprietățile farmacocinetice, doza și intervalul dintre doze, rezistența (dacă este cazul) și toleranța animalelor-țintă la produs.

II.4A1. **Farmacologie**

II.4A.1.1. **Farmacodinamică**

1. Se caracterizează efectele farmacodinamice ale substanței sau ale substanțelor active incluse în produsul medicinal veterinar.
2. Se descriu adecvat modul de acțiune și efectele farmacologice pe care se bazează aplicația recomandată în practică, inclusiv efectele secundare (dacă există). În general, se studiază efectele asupra principalelor funcții fiziologice. Rezultatele se exprimă cantitativ (cu ajutorul, de exemplu, al curbelor doză-efect și/sau al curbelor timp-efect) și, ori de câte ori este posibil, în comparație cu o substanță a cărei acțiune este bine cunoscută (când se susține că acțiunea este superioară în comparație cu substanța a cărei acțiune este bine cunoscută, se demonstrează diferența și se arată că aceasta este semnificativă din punct de vedere statistic).
3. Se investighează orice efect al altor caracteristici ale produsului (cum ar fi calea de administrare sau formularea) asupra acțiunii farmacologice a substanței active.
4. Tehnicile experimentale se descriu într-un mod suficient de detaliat, cu excepția cazului în care sunt proceduri standard, astfel încât să fie posibile reproducerea și stabilirea validității lor. Se descriu în mod clar rezultatele experimentale și se prezintă rezultatele eventualelor comparații statistice.
5. De asemenea, se studiază orice modificare cantitativă a răspunsurilor obținute în urma administrării repetate a substanței, cu excepția cazului în care există motive întemeiate să se procedeze altfel.

II.4A.1.2. **Farmacocinetică**

1. Datele farmacocinetice de bază referitoare la substanța activă sunt solicitate în contextul evaluării siguranței și a eficacității produsului medicinal veterinar la speciile-țintă de animale, în special dacă este vorba de o substanță sau o formulare nouă.
2. Obiectivele studiilor farmacocinetice asupra speciilor-țintă de animale pot fi clasificate în patru categorii principale:

- (a) descrierea caracteristicilor farmacocinetice de bază (și anume, absorbția, distribuția, metabolismul și excreția) substanței active din formulare;
- (b) utilizarea caracteristicilor farmacocinetice de bază pentru studierea relațiilor dintre posologie și concentrația în plasmă și în țesuturi de-a lungul timpului și efectele farmacologice, terapeutice sau toxice;
- (c) după caz, compararea parametrilor farmacocinetici dintre diversele specii-țintă și examinarea eventualelor diferențe dintre specii care au un impact asupra siguranței speciei-țintă de animale și asupra eficacității produsului medicinal veterinar;
- (d) după caz, compararea biodisponibilității pentru sprijinirea corelației informațiilor de siguranță și eficacitate între diferite produse, forme farmaceutice, concentrații sau căi de administrare sau compararea impactului modificărilor survenite în fabricație sau compoziție.

3. În cazul speciilor-țintă de animale, sunt necesare, de regulă, studii farmacocinetice în completarea studiilor farmacodinamice pentru a sprijini stabilirea unei posologii sigure și eficiente (calea și locul de administrare, doza, intervalul dintre doze, numărul de administrări etc.). Se poate dovedi necesară efectuarea unor studii farmacocinetice suplimentare pentru a se stabili posologia, în funcție de anumite variabile ale populației.

4. În cazul în care au fost incluse studii farmacocinetice în partea 3 a dosarului, se pot face trimiteri la acestea. Pentru combinații fixe, a se vedea secțiunea IV.

II.4A2. Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la animale

1. Pentru produsele medicinale veterinare relevante (de exemplu, antimicrobiene și antiparazitare) se furnizează informații despre rezistența actuală (dacă este cazul) și despre apariția potențială a rezistenței cu relevanță clinică pentru indicația declarată pentru speciile de animale-țintă. Dacă este posibil, se prezintă informații despre mecanismul sau mecanismele de rezistență, baza genetică moleculară a rezistenței și rata de transfer a determinantilor rezistenței. Ori de câte ori este relevant, se prezintă informații despre corezistență și rezistență încrucișată. Solicitantul propune măsuri de limitare a dezvoltării rezistenței în organisme cu relevanță clinică pentru utilizările preconizate ale produsului medicinal veterinar.

2. Rezistența relevantă pentru riscurile pentru oameni se abordează în conformitate cu partea II.3A4 punctul 3. În cazul în care acest lucru este relevant, se face trimitere la datele prezentate în partea II.3A4, punctul 3.

II.4A3. Determinarea și confirmarea dozei

Se furnizează date adecvate pentru a se justifica doza propusă, intervalul dintre doze, durata tratamentului și orice interval până la readministrarea tratamentului.

Pentru studiile efectuate în teren, se furnizează informații relevante astfel cum se subliniază în partea II.4B, exceptând situațiile deosebite care necesită o justificare corespunzătoare.

II.4A4. Toleranța la specia sau speciile-țintă

Se investighează toleranța locală și sistemică a produsului medicinal veterinar la specia sau speciile-țintă de animale. Studiile privind siguranța la animalele-țintă au scopul de a caracteriza semnele de intoleranță și de a stabili o marjă adecvată de siguranță prin utilizarea căii sau căilor de administrare recomandate. Acest scop poate fi atins prin mărirea dozei și/sau a duratei tratamentului. Raportul sau rapoartele de studiu trebuie să cuprindă detalii referitoare la toate efectele farmacologice preconizate și la toate reacțiile adverse. Studiile privind siguranța animalelor-țintă se desfășoară în conformitate cu ghidurile internaționale elaborate în cadrul Cooperării internaționale privind armonizarea cerințelor tehnice referitoare la înregistrarea produselor medicinale veterinare (VICH) și cu ghidul sau ghidurile relevante publicate de agenție. Informații privind siguranța la speciile-țintă pot fi preluate și din alte studii preclinice, incluzând studii prezentate în partea 3 și trialuri clinice, alături de informații relevante din literatura de specialitate publicată. Studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării efectuate la speciile de animale-țintă se includ aici și se furnizează un rezumat în partea 3 a dosarului.

II.4B. Trial sau trialuri clinice**II.4B1. Principii generale**

1. Trialurile clinice se concep, se efectuează și se raportează ținându-se seama în mod corespunzător de ghidurile internaționale privind bunele practici clinice elaborate de VICH și de ghidurile relevante publicate de agenție. Datele rezultate din trialurile clinice efectuate în afara Uniunii pot fi luate în considerare pentru evaluarea unei cereri de acordare a unei autorizații de comercializare numai în cazul în care datele sunt suficiente de reprezentative pentru situația din Uniune.
2. Datele experimentale, cum ar fi trialurile exploratorii/pilot sau rezultatele abordărilor neexperimentale, se confirmă prin trialuri clinice, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.
3. Scopul trialurilor clinice este să investigheze în condiții de teren siguranța și eficacitatea unui produs medicinal veterinar la animalele-țintă, în condiții normale de creștere a animalelor și/sau ca parte a unei bune practici veterinare. Aceste studii servesc la demonstrarea efectului produsului medicinal veterinar după administrarea la speciile-țintă vizate conform posologiei propuse și căii sau căilor de administrare propuse. Prin modul în care sunt concepute, trialurile clinice urmăresc să sprijine indicațiile și să țină seama de eventualele contraindicații în funcție de specie, vârstă, rasă și sex, de instrucțiunile de utilizare ale produsului medicinal veterinar, precum și de eventualele reacții adverse pe care le-ar putea produce acesta.
4. Toate trialurile clinice veterinare se efectuează în conformitate cu un protocol detaliat a trialului.
5. Pentru formulările destinate utilizării în trialuri clinice veterinare în Uniune, mențiunea „numai pentru utilizare în trialuri clinice veterinare» trebuie să figureze distinct și permanent pe etichetă.
6. Exceptând situațiile deosebite care necesită justificare, trialurile clinice se efectuează pe animale de control (trialuri clinice controlate). Rezultatele privind eficacitatea noului produs se compară cu cele obținute la speciile-țintă de animale cărora le-a fost administrat un produs medicinal veterinar autorizat în Uniune, care a demonstrat un nivel acceptabil de eficacitate și a fost aprobat spre utilizare pentru indicația sau indicațiile propuse la aceleași specii-țintă de animale sau cărora li s-a administrat un tratament placebo sau niciun fel de tratament. Se raportează toate rezultatele obținute, indiferent dacă sunt pozitive sau negative.
7. În conceperea protocolului, în analiza și în evaluarea trialurilor clinice se utilizează principii statistice consacrate, în conformitate cu orientarea relevantă publicată de agenție, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.

II.4B2. Documentația**II.4B2.1. Rezultatele studiilor preclinice**

Ori de câte ori este posibil, se furnizează date privind rezultatele:

- (a) testelor care demonstrează activitatea farmacologică, inclusiv ale testelor care demonstrează mecanismele farmacodinamice care stau la baza efectului terapeutic și ale testelor care demonstrează profilul farmacocinetic principal;
- (b) testelor și investigațiilor vizând rezistența, dacă este cazul;
- (c) testelor care demonstrează siguranța animalului-țintă;
- (d) testelor pentru determinarea și confirmarea dozei (inclusiv intervalul dintre doze, durata tratamentului și orice interval până la readministrarea tratamentului).

Dacă pe parcursul testelor apar rezultate neașteptate, acestea se descriu în detaliu. Omiterea oricăreia dintre aceste date trebuie justificată. În toate rapoartele studiilor preclinice se furnizează următoarele:

- (a) un rezumat;
- (b) un protocol de studiu;
- (c) o descriere detaliată a obiectivelor, a concepției și a efectuării, în care sunt incluse metodele, aparatura și materialele utilizate, detalii cu privire la specie, vârstă, greutate, sex, număr, rasă de animale, identificarea animalelor, doza, calea și schema de administrare;

- (d) o analiză statistică a rezultatelor, dacă este cazul;
- (e) o analiză obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar la animalele-țintă.

II.4B2.2. **Rezultatele trialurilor clinice**

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

Deținătorul autorizației de comercializare ia toate măsurile necesare pentru a asigura faptul că documentele originale, care au stat la baza datelor furnizate, sunt păstrate timp de cel puțin cinci ani de la data la care produsul medicinal veterinar nu mai este autorizat.

Pentru fiecare trial clinic, observațiile clinice se rezumă într-un tabel sinoptic al trialurilor și al rezultatelor acestora, indicându-se, în particular:

- (a) numărul de animale de control și testate, tratate fie individual, fie colectiv, și defalcate în funcție de specie sau rasă, vârstă și sex;
- (b) numărul de animale retrase prematur din trialuri și motivele retragerii;
- (c) în cazul animalelor de control, dacă acestora:
 - (i) nu li s-a administrat niciun tratament;
 - (ii) li s-a administrat placebo;
 - (iii) li s-a administrat un alt produs medicinal veterinar autorizat în Uniune, care a demonstrat un nivel acceptabil de eficacitate și a fost aprobat spre utilizare pentru indicația sau indicațiile propuse la aceleași specii-țintă de animale; sau
 - (iv) li s-a administrat aceeași substanță activă precum cea investigată, cu o formulare diferită sau pe o cale de administrare diferită;
- (d) frecvența reacțiilor adverse observate;
- (e) observații referitoare la efectul asupra performanțelor animalelor, după caz;
- (f) detalii privind animalele testate care pot fi supuse unui risc mai mare din cauza vârstei, a modului de creștere sau alimentare sau a scopului pentru care sunt crescute sau a căror stare fiziologică sau patologică necesită o atenție specială;
- (g) o evaluare statistică a rezultatelor.

Investigatorul principal formulează concluzii generale privind eficacitatea și siguranța produsului medicinal veterinar la animalele-țintă, în condițiile de utilizare propuse și, în particular, precizează orice informație referitoare la indicații și contraindicații, doză și durata medie a tratamentului și, după caz, la eventualele interacțiuni observate cu alte produse medicinale veterinare sau cu aditivi pentru hrana animalelor, precum și orice precauție specială care trebuie luată în timpul tratamentului și semnele clinice ale supradozării, atunci când acestea sunt observate.

SECȚIUNEA III

CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE BIOLOGICE

Fără a aduce atingere cerințelor specifice prevăzute de dreptul Uniunii privind combaterea și eradicarea anumitor boli infecțioase ale animalelor, următoarele cerințe se aplică produselor medicinale veterinare biologice, cu excepția cazurilor în care produsele respective sunt destinate utilizării la anumite specii de animale sau pentru indicații specifice, astfel cum sunt definite în secțiunile IV și V și în ghidurile relevante.

SECȚIUNEA IIIa

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

Următoarele cerințe se aplică produselor medicinale veterinare biologice, astfel cum sunt definite la articolul 4 alineatul (6), altele decât produsele medicinale veterinare biologice, cu excepția produselor definite la articolul 4 alineatul (5) sau a cazului în care în secțiunea IV se specifică altfel.

Se acordă o anumită flexibilitate în ceea ce privește îndeplinirea cerințelor specificate în prezenta secțiune, dar orice abatere de la cerințele din prezenta anexă trebuie să fie justificată științific și să se bazeze pe proprietățile specifice ale produsului biologic. Pentru anumite substanțe, pe lângă cerințele enumerate în prezenta secțiune, în funcție de natura produsului, pot fi necesare date privind siguranța.

IIIa.1. Partea 1: Rezumatul dosarului

A se vedea secțiunea I.

IIIa.2. Partea 2: Documentația privind calitatea (informații fizico-chimice, biologice sau microbiologice)**IIIa.2A. Descrierea produsului****IIIa.2A1. Compoziția calitativă și cantitativă**

1. Se precizează compoziția calitativă și cantitativă a produsului medicinal veterinar biologic. Prezenta secțiune cuprinde informații referitoare la:
 - (a) substanța sau substanțele active;
 - (b) constituentul sau constituenții excipienților, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv adjuvanții, conservanții, stabilizatorii, agenții de îngroșare, emulsifianții, materiile colorante, substanțele aromatizante și aromatice, markerii etc.;
 - (c) compoziția, adică lista tuturor componentelor formei farmaceutice și cantitatea acestora exprimată în unități (inclusiv excesul, dacă există), funcția componentelor și o trimitere la standardele de calitate aferente (de exemplu, monografiile din compendii sau specificațiile producătorului);
 - (d) solventul sau solvenții de reconstituire auxiliari;
 - (e) tipul de recipient și sistemul său de închidere utilizat pentru forma farmaceutică și pentru orice solvent și dispozitiv auxiliar de reconstituire, dacă este cazul. În cazul în care dispozitivul nu se livrează împreună cu produsul medicinal veterinar biologic, se furnizează informații relevante privind dispozitivul.
2. Pentru a se furniza compoziția cantitativă a tuturor substanțelor active și a excipienților din produsele medicinale veterinare, este necesar, în funcție de forma farmaceutică în cauză, să se specifice, pentru fiecare substanță activă și excipient, masa sau numărul de unități de activitate biologică, fie pe unitate de doză, fie pe unitate de masă sau de volum.
3. Dacă este posibil, se indică activitatea biologică per unități de masă sau de volum. Dacă a fost definită o unitate internațională de activitate biologică, se utilizează aceasta, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare. În cazul în care nu există o unitate internațională definită, unitățile de activitate biologică se exprimă astfel încât să se ofere informații clare cu privire la activitatea substanței prin utilizarea, după caz, a unităților din Farmacopeea Europeană.
4. «Terminologia uzuală» care trebuie folosită la descrierea constituenților produselor medicinale veterinare biologice reprezintă, în pofida aplicării celorlalte dispoziții ale articolului 8:
 - (a) pentru substanțele care apar în Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, în farmacopeea unuia dintre statele membre, titlul principal al monografiei în cauză, care va fi obligatoriu pentru toate substanțele respective, împreună cu trimiterea la farmacopeea în cauză;

- (b) pentru alte substanțe, INN recomandată de OMS, la care se poate adăuga altă denumire comună sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă; substanțele care nu au o denumire comună internațională sau o denumire științifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare a acestora și a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, alte detalii relevante;
- (c) pentru materiile colorante, desemnarea prin codul «E» care le este atribuit prin Directiva 2009/35/CE.

IIIa.2A2. Dezvoltarea produsului

Se furnizează o explicație, care cuprinde următoarele elemente, fără a se limita la acestea:

- (a) alegerea compoziției și a constituenților, în special cu privire la funcțiile avute în vedere ale acestora și la concentrațiile lor respective;
- (b) includerea unui conservant în compoziție, cu justificarea aferentă;
- (c) ambalajul direct și conformitatea recipientului și a sistemului său de închidere utilizate pentru depozitarea și utilizarea produsului finit. Se prezintă un studiu vizând interacțiunea dintre produsul finit și ambalajul primar ori de câte ori se consideră că există riscul unei astfel de interacțiuni, în special dacă produsele în cauză sunt preparate injectabile;
- (d) caracteristicile microbiologice (puritatea microbiologică și activitatea antimicrobiană) și instrucțiunile de utilizare;
- (e) eventualul ambalaj suplimentar, ambalaj exterior, dacă este cazul;
- (f) dimensiunea propusă a ambalajelor în relație cu calea de administrare, posologia și specia sau speciile-țintă;
- (g) excesul sau excesele eventuale din formulare pentru garantarea unei potențe minime la finalul termenului de valabilitate, cu justificarea aferentă;
- (h) selectarea procesului de fabricație a substanței active și a produsului finit;
- (i) se analizează diferențele dintre procesul sau procesele de fabricație utilizate pentru producerea loturilor folosite în trialurile clinice și procesul descris în cererea de acordare a autorizației de comercializare;
- (j) în cazul în care produsul finit se furnizează împreună cu un dispozitiv de dozare, se demonstrează precizia dozei sau a dozelor;
- (k) atunci când se recomandă utilizarea unui test auxiliar împreună cu produsul finit (de exemplu, un test de diagnostic), se furnizează informații relevante despre test.
- (l) Explicația respectivă trebuie să fie confirmată de date științifice referitoare la dezvoltarea produsului.

IIIa.2A3. Caracterizarea

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

1. Caracterizarea unei substanțe biotehnologice sau biologice (care include determinarea proprietăților fizico-chimice, a activității biologice, a proprietăților imunochimice, a purității și a impurităților) se efectuează prin tehnici adecvate, pentru a se permite stabilirea unei specificații adecvate. Nu pot fi acceptate simplele trimiteri la date din literatură, cu excepția cazului în care se justifică altfel prin cunoștințe anterioare obținute pentru molecule similare referitoare la modificări pentru care nu există preocupări privind siguranța. Caracterizarea adecvată se efectuează în etapa de dezvoltare și, când este necesar, în urma unor modificări semnificative ale procesului.
2. Se furnizează toate informațiile relevante disponibile cu privire la structura primară, secundară și de ordin superior, inclusiv modificările post-translaționale (de exemplu, glicoforme) și alte modificări ale substanței active.
3. Se furnizează detalii cu privire la activitatea biologică (și anume abilitatea sau capacitatea specifică a unui produs de a obține un efect biologic definit). De obicei, activitatea biologică se determină sau se evaluează cu ajutorul unei metode adecvate, fiabile și calificate. Lipsa unei astfel de analize trebuie justificată. Se recunoaște faptul că volumul datelor de caracterizare crește pe parcursul dezvoltării.

4. Se furnizează raționamentul care stă la baza selectării metodelor utilizate pentru caracterizare și se justifică conformitatea acestora.

IIIa.2A3.2. **Impurități**

1. Se abordează impuritățile asociate proceselor (de exemplu, proteinele celulei gazdă, ADN-ul celulei gazdă, reziduurile din medii, substanțe extractibile în coloane) și impuritățile asociate cu produsul (de exemplu, precursori, forme clivate, produse de degradare, agregate). Se furnizează informații cantitative privind impuritățile, inclusiv cantitatea maximă pentru cea mai mare doză. Pentru anumite impurități asociate proceselor (de exemplu, agenți antispumanti), se poate justifica o estimare a clearance-ului.
2. Cazurile în care pentru anumite impurități se furnizează numai date calitative trebuie justificate.

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

1. Descrierea metodei de fabricație care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare în temeiul articolului 8 se redactează astfel încât să reprezinte o descriere corespunzătoare a naturii operațiilor utilizate.
2. Se furnizează numele și adresa sau adresele și responsabilitățile fiecărui producător, inclusiv ale contractanților, și fiecare loc de producție propus sau instalație implicată în fabricație, testare și eliberarea loturilor.
3. Descrierea procesului de fabricație include cel puțin:
 - (a) diferitele etape de fabricație, inclusiv producția substanței active și descrierea etapelor de purificare;
 - (b) se furnizează o diagramă a tuturor etapelor succesive, astfel încât să se poată evalua reproductibilitatea procedurii de fabricație și riscurile efectelor adverse ale produsului finit, cum ar fi contaminarea microbiologică;
 - (c) în cazul fabricației continue, toate detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității și a uniformității fiecărui lot de produs finit. Se furnizează informații despre modul în care se definește un lot și despre dimensiunea sau dimensiunile lotului comercial propus;
 - (d) o listă a substanțelor și a etapelor corespunzătoare în care acestea sunt utilizate, inclusiv pentru substanțele care nu se pot recupera în cursul fabricației;
 - (e) detalii privind amestecul, cu date cantitative referitoare la toate substanțele utilizate, inclusiv un exemplu de lot de producție reprezentativ;
 - (f) o listă a controalelor de producție, cu precizarea etapei de fabricație în care sunt efectuate și a criteriilor de acceptare;
 - (g) pentru produsele sterile, în cazul în care sunt utilizate condiții de sterilizare care nu corespund farmacopeii, detalii privind procesele de sterilizare și/sau procedurile aseptice utilizate.
4. Se furnizează descrierea, documentația și rezultatele studiilor de validare și/sau evaluare pentru etapele critice sau analizele critice utilizate în procesul de fabricație (de exemplu, validarea procesului de sterilizare sau a prelucrării sau umplerii aseptice) și validarea procesului de fabricație în ansamblu, prin furnizarea rezultatelor obținute pentru trei loturi succesive prin utilizarea metodei descrise.

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

1. În sensul prezentului punct, «materiale de start» înseamnă toate componentele, inclusiv substanțele active, utilizate la fabricarea produsului medicinal veterinar biologic. Mediile de cultură utilizate pentru producția substanțelor active se consideră a fi un singur material de start.
2. Compoziția calitativă și cantitativă se prezintă în măsura în care autoritățile consideră că aceste informații sunt relevante pentru calitatea produsului finit și eventualele riscuri asociate.

3. Dacă la prepararea respectivelor medii de cultură sunt utilizate materii de origine animală, se menționează și specia de animale și țesutul utilizat și se demonstrează conformitatea cu monografiile relevante, inclusiv cu monografiile generale și cu capitolele generale din Farmacopeea Europeană.
4. Solicitantul furnizează documentația necesară pentru a demonstra că materialele de start, inclusiv materialele de însămânțare, culturile de celule, loturile de ser și alte materiale provenite de la speciile de animale relevante pentru transmiterea encefalopatiei spongiforme transmisibile (EST), și fabricarea produsului medicinal veterinar, îndeplinesc cerințele prevăzute în Nota pentru îndrumarul privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților encefalopatiilor spongiforme animale prin medicamentele de uz uman și veterinar, precum și cerințele prevăzute în monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană.
5. Pentru demonstrarea respectării acestor cerințe se pot utiliza certificatele de conformitate emise de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale, împreună cu trimeritele la monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană.
6. Dosarul include specificațiile, informațiile privind testele care trebuie efectuate pentru controlul calității tuturor loturilor de materiale de start și rezultatele pentru un lot în ceea ce privește toate componentele utilizate și se transmite în conformitate cu dispozițiile următoare.
7. Pentru materialele de start, se prezintă certificate de analiză, pentru a se demonstra conformitatea cu specificația definită.
8. Materiile colorante trebuie să îndeplinească, în toate cazurile, cerințele prevăzute în Directiva 2009/35/CE.
9. Utilizarea antibioticelor în timpul producției și a conservanților se realizează în conformitate cu Farmacopeea Europeană.
10. Pentru excipienții noi, adică excipientul sau excipienții utilizați pentru prima dată în Uniune într-un produs medicinal veterinar sau pentru o cale de administrare nouă, se transmit detalii cu privire la fabricație, caracterizare și controale, cu referințe care să susțină datele de siguranță, atât clinice, cât și neclinice. Pentru materiile colorante se consideră suficiente declarațiile de conformitate menționate în partea II.2C2, punctele 3 și 4.

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

1. Monografiile Farmacopeii Europene se aplică tuturor materialelor de start care sunt prezentate în aceasta, cu excepția cazului în care se furnizează o justificare adecvată.
2. În privința altor substanțe, fiecare stat membru poate să prevadă respectarea propriei farmacopei naționale pentru produsele medicinale fabricate pe teritoriul său.
3. Descrierea metodelor de analiză se poate înlocui cu o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.
4. Controalele de rutină efectuate pentru fiecare lot de materiale de start trebuie să fie conforme cu declarațiile din cererea de acordare a autorizației de comercializare. În cazul în care se utilizează alte controale decât cele menționate în farmacopee, se furnizează dovezi ale îndeplinirii de către materialele de start respective a cerințelor de calitate prevăzute în farmacopee.
5. În cazul în care o specificație sau alte dispoziții dintr-o monografie a Farmacopeii Europene sau din farmacopeea națională a unui stat membru ar putea să fie insuficiente pentru asigurarea calității substanței, autoritățile competente pot cere solicitantului autorizației de comercializare specificații mai adecvate. Presupusa insuficiență se raportează autorităților responsabile de farmacopeea în cauză.

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

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

1. Dacă în procesul de fabricație a produselor medicinale veterinare sunt folosite materiale-sursă precum microorganisme, țesuturi de origine vegetală sau animală, celule sau fluide (inclusiv sânge) de origine umană sau animală sau structuri celulare biotehnologice, se descriu și se documentează originea, inclusiv regiunea geografică, și istoricul materialelor de start. Se indică originea, starea generală a sănătății și starea imunologică a animalelor utilizate pentru producție și se utilizează amestecuri clar definite de materiale-sursă.

2. Se demonstrează absența contaminării cu agenți externi (bacterii, micoplasme, ciuperci și virusuri), în conformitate cu Farmacopeea Europeană pentru materialele de însămânțare, inclusiv pentru culturile de celule și amestecurile de ser și, ori de câte ori este posibil, pentru materialele-sursă din care sunt derivate.
3. Se furnizează informații cu privire la toate substanțele de origine biologică întrebuițate în oricare dintre etapele procedurii de fabricație. Informațiile trebuie să includă strategia de fabricație, procedurile de purificare și inactivare, alături de validarea aferentă, și toate procedurile controalelor de producție prevăzute pentru asigurarea calității, a siguranței și a uniformității loturilor de produse finite, precum și detalii privind toate testele de contaminare efectuate pe fiecare lot de substanță. Se indică toate precauțiile speciale care ar putea să fie necesare în timpul depozitării materialului de start și, dacă este necesar, termenul de valabilitate al acestuia.
4. În cazul în care se utilizează materiale de start de origine animală sau umană, se descriu măsurile utilizate pentru a se asigura necontaminarea acestora cu agenți externi. Dacă se constată sau se presupune prezența unor agenți externi, materialul corespunzător este îndepărtat sau prelucrat astfel încât să se reducă riscul prezenței într-un tratament validat. Dacă se constată sau se presupune prezența după tratament, materialul corespunzător se utilizează numai dacă prelucrarea ulterioară a produsului asigură eliminarea și/sau inactivarea respectivilor agenți externi; eliminarea și/sau inactivarea unor astfel de agenți externi trebuie demonstrată.
5. Când se utilizează culturi de celule, se demonstrează că celulele și-au păstrat neschimbate caracteristicile până la cel mai mare număr de pasaje utilizat pentru producție.
6. Pentru materialele de start obținute prin inginerie genetică, aceste informații includ detalii precum descrierea celulelor sau tulpinilor-sursă, crearea vectorului de expresie (denumirea, originea, funcția repliconului, promotorul, amplificatorul și alți regulatori), controlul secvenței de ADN sau ARN efectiv inserate, secvențele oligonucleotidice ale plasmidelor vector din celule, plasmida utilizată pentru cotransfecție, genele adăugate sau eliminate, proprietățile biologice ale structurii finale și ale genelor exprimate, numărul de copii și stabilitatea genetică.
7. În cazul produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic (OMG) sau care constau în astfel de organisme, partea privind calitatea din cerere este însoțită și de documentele prevăzute în Directiva 2001/18/CE.
8. Dacă este necesar, se prezintă eșantioane ale materialelor de start de origine biologică sau ale reactivilor utilizați în procedurile de testare, pentru a se permite autorității competente să ia măsurile necesare pentru efectuarea unor teste de control.

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

1. Descrierea se furnizează sub forma unei monografii cu următoarele rubrici:
 - (a) denumirea materialului de start, care îndeplinește cerințele prevăzute în secțiunea IIIa.2A1 punctul 4, la care se adaugă eventualele sinonime comerciale sau științifice;
 - (b) descrierea materialului de start, într-o formă similară celei utilizate în articolele descriptive din Farmacopeea Europeană;
 - (c) funcția materialului de start;
 - (d) metodele de identificare;
 - (e) toate precauțiile speciale care ar putea să fie necesare în timpul depozitării materialului de start, cu indicarea eventuală a termenului de valabilitate al acestuia.

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

1. În dosar se includ detalii privind testele din cadrul controalelor de producție, care sunt efectuate asupra etapelor de fabricație intermediare în vederea verificării consecvenței procesului de fabricație și a produsului finit. Se stabilesc specificații pentru fiecare test de control și se descriu metodele analitice. Se furnizează validarea testelor de control, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.

2. În specificația pentru lotul sau loturile de substanță activă se definesc criteriile de acceptare împreună cu testele utilizate pentru exercitarea unui control suficient al calității substanței active. Se include un test pentru activitatea biologică, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare. Se stabilesc limitele superioare cu privire la impurități, luându-se în considerare aspectele de siguranță. Se precizează calitatea microbiologică a substanței active. Se demonstrează absența contaminării cu agenți externi (bacterii, micoplasme, ciuperci și virusuri) în conformitate cu Farmacopeea Europeană.
3. În conformitate cu Directiva 2010/63/UE și cu Convenția europeană pentru protecția animalelor vertebrate utilizate în experimente și alte scopuri științifice, testele se efectuează astfel încât să se utilizeze un număr minim de animale și să se reducă la minimum durerea, suferința, stresul sau vătămările de durată. Dacă este posibil, se utilizează ca alternativă un test *in vitro* atunci când acesta determină înlocuirea sau reducerea utilizării animalelor sau reducerea suferinței.

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

IIIa.2E1. Specificația produsului finit

Pentru toate testele, descrierea tehnicilor de analiză a produsului finit trebuie să cuprindă detalii suficiente pentru evaluarea calității.

Dacă există monografii adecvate, când se utilizează alte proceduri de testare și valori-limită decât cele menționate în monografiile din Farmacopeea Europeană sau, dacă nu din aceasta, din farmacopeea unui stat membru, trebuie prezentate dovezi că produsul finit ar putea, dacă ar fi testat conform respectivelor monografii, să îndeplinească condițiile de calitate din respectiva farmacopee, pentru forma farmaceutică în cauză. În cererea de acordare a autorizației de comercializare se prezintă testele respective, care se realizează pe eșantioane reprezentative din fiecare lot de produse finite. Se precizează frecvența testelor efectuate pe volumul total final și nu pe lotul sau loturile realizate din acesta, dacă este cazul. Se justifică frecvența testelor care nu se efectuează ca teste de rutină. Se indică și se justifică criteriile de acceptare pentru eliberare. Se precizează validarea testelor de control care se realizează pe produsul finit.

Se stabilesc limitele superioare cu privire la impurități, luându-se în considerare aspectele de siguranță.

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

1. Caracteristici generale

Testele privind caracteristicile generale constau, ori de câte ori este necesar, în testarea aspectului produsului finit și în teste fizice sau chimice, cum ar fi pH-ul, osmolalitatea etc. Pentru fiecare dintre respectivele caracteristici, solicitantul stabilește, în fiecare caz în parte, specificații cu limite de încredere adecvate.

2. Testul de identificare și de potență

Dacă este necesar, se realizează un test specific de identificare a substanței active. Când este cazul, testul de identificare poate fi combinat cu testul de potență.

Pentru a se demonstra că fiecare lot prezintă potență adecvată pentru asigurarea eficacității și a siguranței, se efectuează un test de activitate, un test de cuantificare a substanței active sau un test pentru măsurarea cantitativă a funcționalității (activitate biologică/efect funcțional), asociată cu proprietățile biologice relevante.

O analiză a activității biologice este obligatorie atunci când metodele fizico-chimice nu furnizează informații suficiente privind calitatea produsului. O astfel de analiză include, pe cât posibil, materiale de referință și analize statistice care să permită calcularea limitelor de încredere. În cazul în care nu se pot efectua pe produsul finit, testele respective pot fi efectuate într-o etapă intermediară, cât mai spre sfârșitul procesului de fabricație.

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

3. Identificarea și analiza componentelor excipienților

În măsura în care este necesar, excipientul sau excipienții fac obiectul cel puțin al unor teste de identificare. Pentru agenții de conservare, este obligatoriu un test al limitei superioare și al celei inferioare. Un test al limitei superioare este obligatoriu pentru orice altă componentă a excipienților susceptibilă de a cauza o reacție adversă. Dacă este cazul, cantitatea și natura adjuvantului și a componentelor acestuia se verifică pe produsul finit, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.

4. Testele de sterilitate și de puritate

Se demonstrează absența contaminării cu agenți externi (bacterii, micoplasme, ciuperci și endotoxine bacteriene, când este relevant), în conformitate cu Farmacopeea Europeană. Se realizează teste adecvate pentru a se demonstra absența contaminării cu alte substanțe, în funcție de natura produsului medicinal veterinar biologic, de metoda aplicată și de condițiile de fabricație. În cazul în care pentru fiecare lot se efectuează mai puține teste de rutină decât se prevede în Farmacopeea Europeană, testele efectuate trebuie să fie decisive pentru a se considera că monografia a fost respectată. Se furnizează dovezi că produsul medicinal veterinar biologic ar îndeplini cerințele dacă ar fi testat în totalitate în conformitate cu monografia.

5. Umiditatea reziduală

Pentru fiecare lot de produse medicinale liofilizate sau de tablete se testează umiditatea reziduală.

6. Volumul de umplere

Se efectuează teste corespunzătoare pentru a se demonstra volumul de umplere corect.

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

Se furnizează informații referitoare la procesul de fabricație utilizat pentru stabilirea materialului de referință. Dacă s-au utilizat mai multe standarde de referință pentru un anumit test pe parcursul dezvoltării produsului, se furnizează un istoric de calificare în care se descrie în ce mod a fost menținută relația dintre diferitele standarde.

Dacă se utilizează alte preparate și standarde de referință decât cele din Farmacopeea Europeană, ele se identifică și se descriu în detaliu.

IIIa.2F. **Uniformitatea loturilor**

IIIa.2F1. **Substanța activă**

Pentru a se asigura o calitate uniformă a substanței active de la un lot la altul și pentru a se demonstra conformitatea cu specificațiile, se furnizează date pentru loturile reprezentative.

IIIa.2F2. **Produsul finit**

Pentru a se asigura o calitate uniformă a produsului de la un lot la altul și pentru a se demonstra conformitatea cu specificațiile, se furnizează un protocol complet pentru trei loturi consecutive reprezentative din producția de rutină.

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

1. Testele de stabilitate cuprind stabilitatea substanței active și a produsului finit, inclusiv a solventului sau a solvenților, dacă este relevant. Dacă substanța sau substanțele active sunt depozitate, condițiile și durata de depozitare se definesc în funcție de datele privind stabilitatea; aceste date pot fi obținute fie prin testarea substanțelor active înseși, fie prin testarea adecvată a produsului finit.

2. Se furnizează o descriere a testelor efectuate pentru demonstrarea termenului de valabilitate, a condițiilor de depozitare recomandate și a specificațiilor la expirarea termenului de valabilitate propus de către solicitant. Respectiv testele trebuie să fie întotdeauna studii în timp real; ele se realizează pe cel puțin trei loturi reprezentative obținute în conformitate cu procesul de producție descris și pe produsele păstrate în recipientul sau recipientele finale; respectivele teste includ teste de stabilitate biologică și fizico-chimică efectuate la intervale regulate, pentru produsul finit, până la expirarea termenului de valabilitate susținut.

3. Concluziile trebuie să conțină rezultatele analizelor, care justifică termenul de valabilitate propus în toate condițiile de depozitare propuse. Rezultatele obținute în timpul studiului de stabilitate se iau în considerare la definirea specificațiilor corespunzătoare pentru formulare și eliberare, pentru a se asigura conformitatea produsului cu termenul de valabilitate susținut.
4. În cazul produselor administrate în hrana animalelor, se furnizează și informațiile necesare cu privire la termenul de valabilitate al produsului medicinal, în diferite etape ale amestecului, când el este amestecat în conformitate cu instrucțiunile recomandate.
5. Dacă un produs finit trebuie reconstituit înaintea administrării sau dacă este administrat în apa de băut, sunt necesare detalii cu privire la termenul de valabilitate propus al produsului medicinal reconstituit. Se furnizează date în sprijinul termenului de valabilitate propus al produsului medicinal reconstituit.
6. În cazul recipientelor cu doze multiple, se prezintă date privind stabilitatea, dacă acestea sunt relevante, pentru a se justifica termenul de valabilitate al medicamentului după prima străpungere sau deschidere, și se definește o specificație pentru recipientele aflate în uz.
7. Dacă un produs finit poate genera produse de degradare, solicitantul declară care sunt produsele respective și indică metodele de identificare și procedurile de testare utilizate.
8. Datele privind stabilitatea obținute în cazul produselor combinate se pot utiliza atunci când sunt justificate în mod adecvat pentru produsele derivate care conțin una sau mai multe componente identice.
9. Se demonstrează eficacitatea oricărui sistem de conservare. Pot să fie suficiente informațiile privind eficacitatea conservanților în alte produse medicinale veterinare biologice similare care provin de la același producător.

IIIa.2H. **Alte informații**

Pot fi incluse în dosar informații privind calitatea produsului medicinal veterinar biologic care nu fac obiectul părților IIIa.2-IIIa.2G.

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

1. Fiecare raport de studiu include:
 - (a) o copie a planului studiului (a protocolului);
 - (b) o declarație de conformitate cu bunele practici de laborator, după caz;
 - (c) o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate;
 - (d) o descriere și o justificare a sistemului de testare;
 - (e) o descriere a rezultatelor obținute, suficient de detaliată pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor;
 - (f) o analiză statistică a rezultatelor, dacă este cazul;
 - (g) o analiză a rezultatelor, cu comentarii privind efectele observate și cele neobservate, precum și orice concluzie neobișnuită;
 - (h) denumirea laboratorului;
 - (i) numele conducătorului studiului;
 - (j) semnătura și data;
 - (k) locul și perioada de timp în care a fost efectuat studiul;
 - (l) legenda cu abrevierile și codurile, indiferent dacă sunt acceptate pe plan internațional sau nu;
 - (m) descrierea procedurilor matematice și statistice.

2. Studiile publicate pot fi acceptate dacă ele conțin o cantitate suficientă de date și detalii suficiente pentru a permite o evaluare independentă. Tehnicile experimentale se descriu într-un mod suficient de detaliat, astfel încât să fie posibilă reproducerea lor și investigatorul să le poată stabili valabilitatea. Rezumatele studiilor pentru care nu sunt disponibile rapoarte detaliate nu sunt acceptate ca documentație valabilă. Când substanța a fost evaluată anterior pentru stabilirea LMR, pentru a se aborda anumite cerințe de siguranță se poate face referire la EPMAR. În cazul în care se face referire la EPMAR, nu este necesar să se prezinte studii deja evaluate ca parte a evaluării LMR; se furnizează numai studii noi care nu sunt disponibile pentru evaluarea LMR. În cazul în care calea de expunere (de exemplu, pentru utilizator) nu este identică cu cea utilizată în conformitate cu Regulamentul (UE) 2018/78, ar putea fi necesare studii noi.

IIIa.3A. Testele vizând siguranța

1. Se transmite o documentație adecvată privind siguranța, pe baza căreia să se poată evalua:
 - (a) posibila toxicitate a produsului medicinal veterinar și orice efect periculos sau nedorit care poate apărea la speciile-țintă în condițiile de utilizare propuse;
 - (b) posibilele riscuri care ar putea rezulta în urma expunerii oamenilor la produsul medicinal veterinar, de exemplu în timpul administrării acestuia la animal;
 - (c) posibilele riscuri pentru mediu rezultate din utilizarea produsului medicinal veterinar.
2. În unele cazuri ar putea fi necesară testarea metaboliților compusului de bază, dacă aceștia constituie reziduuri care pot ridica probleme.
3. Un excipient utilizat pentru prima dată într-un produs medicinal veterinar sau pe o cale de administrare nouă se tratează ca o substanță activă.
4. Se abordează toate secțiunile enumerate în partea IIIa.3A. În funcție de natura produsului, anumite secțiuni ar putea să nu fie relevante și se pot omite studii, dacă există o justificare adecvată.

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

- (a) denumirea comună internațională (INN);
- (b) denumirea dată de Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată (IUPAC);
- (c) numărul CAS (*Chemical Abstracts Service*);
- (d) clasificarea terapeutică, farmacologică și chimică;
- (e) sinonime și abrevieri;
- (f) formula structurii;
- (g) formula moleculară;
- (h) masa moleculară;
- (i) gradul de impuritate;
- (j) compoziția calitativă și cantitativă a impurităților;
- (k) descrierea proprietăților fizice;
- (l) solubilitatea în apă și în solvenți organici, exprimată în g/l, cu indicarea temperaturii;
- (m) refracția luminii, rotația optică etc.;
- (n) formularea produsului.

IIIa.3A2. Farmacologie

1. Studiile farmacologice au o importanță fundamentală pentru clarificarea mecanismelor prin care produsul medicinal veterinar produce efecte terapeutice; se includ, în consecință, studiile farmacologice realizate la speciile-țintă de animale și, când este cazul, la specii diferite de speciile-țintă. Dacă este cazul, se poate face trimitere la studiile prezentate în partea 4 a dosarului.

2. Studiile farmacologice pot fi de ajutor și pentru înțelegerea fenomenelor toxicologice. În cazul în care un produs medicinal veterinar are efecte farmacologice în absența unui răspuns toxic sau în doze mai mici decât cele necesare pentru a produce efecte toxice, respectivele efecte farmacologice se iau în considerare în cursul evaluării siguranței produsului medicinal veterinar.
3. Documentația referitoare la siguranță este întotdeauna precedată de detalii privind investigațiile farmacologice efectuate pe animalele de laborator și de toate informațiile relevante observate pe parcursul studiilor clinice desfășurate pe animale-țintă.

IIIa.3A2.1. **Farmacodinamică**

Se furnizează informații privind mecanismul de acțiune al substanței sau al substanțelor active, împreună cu informații privind efectele farmacodinamice primare și secundare, pentru a se permite o mai bună înțelegere a oricărui efect advers în studiile realizate pe animale. Rapoartele detaliate privind proprietățile farmacodinamice în relație cu efectul terapeutic se includ în partea 4A a dosarului.

IIIa.3A2.2. **Farmacocinetică**

Se furnizează date privind soarta metabolică a substanței active și a metaboliților acesteia la animalele de laborator, în ceea ce privește absorbția, distribuția, metabolismul și excreția (ADME). Datele se corelează cu concluziile privind raportul dintre doză și efect din studiile farmacologice și toxicologice, în scopul de a se determina nivelul adecvat de expunere.

IIIa.3A3. **Toxicologie**

1. Documentația privind toxicologia respectă ghidurile publicate de agenție privind abordarea generală în materie de testare și ghidurile privind studiile specifice. Aceste ghiduri cuprind datele toxicologice necesare pentru stabilirea siguranței utilizatorului și evaluarea efectelor adverse asupra animalelor-țintă și a mediului.
2. Studiile de toxicitate se realizează pe substanța sau substanțele active, și nu pe preparat, cu excepția cazului în care se prevede în mod specific altfel.
3. Studiile pe animale se efectuează pe rase consacrate de animale de laborator pentru care sunt disponibile (de preferat) date istorice.

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

Studiile de toxicitate a dozei unice pot fi utilizate pentru a se anticipa:

- (a) posibilele efecte ale supradozei acute asupra speciilor-țintă;
- (b) posibilele efecte ale administrării accidentale la oameni;
- (c) dozele care pot fi folosite în mod util în studiile cu doze repetate.

Studiile de toxicitate a dozei unice indică efectele toxice acute ale substanței și durata de timp care precedă apariția și remisia lor.

Studiile care trebuie efectuate se selectează în vederea furnizării de informații privind siguranța utilizatorului; de exemplu, dacă se anticipează o expunere substanțială a utilizatorului produsului medicinal veterinar prin inhalare sau contact cu pielea, se studiază respectivele căi de expunere.

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

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

În mod normal este suficient un studiu de toxicitate după doze repetate la o singură specie de animale de laborator. Acest studiu poate fi înlocuit cu un studiu realizat pe animalul-țintă. Frecvența și calea de administrare, precum și durata studiului se aleg luându-se în considerare condițiile propuse de utilizare clinică și/sau de expunere a utilizatorului. Solicitantul prezintă motivele pentru amplexarea și durata studiilor și pentru dozele alese.

IIIa.3A3.3. Toleranța speciilor-țintă

Se furnizează un rezumat al tuturor semnelor de intoleranță care au fost observate în cursul studiilor efectuate, în general cu formularea finală, la specia-țintă în conformitate cu cerințele enunțate în partea IIIa.4A4 (siguranța animalelor-țintă). Se identifică studiile în cauză, dozele la care s-a produs intoleranța și speciile și rasele în cauză. De asemenea, se furnizează detalii cu privire la toate modificările fiziologice neașteptate. Rapoartele complete ale studiilor respective se includ în partea 4 a dosarului.

IIIa.3A3.4. Toxicitatea pentru reproducere, inclusiv toxicitatea pentru dezvoltare

1. Studiul efectelor asupra reproducerii

În cazul produselor destinate utilizării la animale de reproducție, se furnizează studii de siguranță pentru reproducere, efectuate în conformitate cu Ghidul nr. 43 al VICH. Nu se preconizează studii de toxicitate pentru reproducere efectuate pe animale de laborator pentru evaluarea efectelor asupra utilizatorului.

2. Studiu de toxicitate pentru dezvoltare

Pentru evaluarea efectelor la speciile-țintă de animale nu sunt necesare studii de toxicitate pentru dezvoltare în cazul produselor destinate numai utilizării la alte animale decât cele de reproducție. În cazul altor produse se efectuează un studiu de toxicitate pentru dezvoltare la cel puțin o specie, care poate fi specia-țintă.

Pentru evaluarea siguranței utilizatorilor, se efectuează teste standard de toxicitate pentru dezvoltare, în conformitate cu teste standard bazate pe ghiduri consacrate (inclusiv Ghidul nr. 32 al VICH și testele recomandate de OCDE) în toate cazurile în care se poate preconiza o expunere semnificativă a utilizatorului.

IIIa.3A3.5. Genotoxicitate

Se efectuează teste ale potențialului genotoxic, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare, în vederea evidențierii modificărilor pe care o substanță le-ar putea produce în materialul genetic al celulelor. Se evaluează proprietățile genotoxice ale oricărei substanțe care urmează să fie inclusă pentru prima dată într-un produs medicinal veterinar.

Substanța sau substanțele active sunt supuse de obicei unei serii standard de teste de genotoxicitate, în conformitate cu teste standard bazate pe ghiduri consacrate (inclusiv Ghidul nr. 23 al VICH și testele OCDE).

IIIa.3A3.6. Carcinogenitate

Când se decide dacă este necesară efectuarea de teste de carcinogenitate, se iau în considerare rezultatele testelor de genotoxicitate, relațiile structură-activitate și concluziile testelor de toxicitate după doze repetate care pot demonstra potențialul de apariție a modificărilor hiperplazice/neoplazice.

Se ia în considerare orice specificitate de specie care este cunoscută a mecanismului de toxicitate, precum și orice diferență de metabolism între speciile utilizate pentru studii, speciile de animale-țintă și om.

Testele de carcinogenitate se efectuează în conformitate cu teste standard bazate pe ghiduri consacrate (inclusiv Ghidul nr. 28 al VICH și testele OCDE).

IIIa.3A3.7. Excepții

Dacă un produs medicinal veterinar este destinat utilizării topice, se studiază absorbția sistemică la speciile de animale-țintă. Dacă se dovedește că absorbția sistemică este ne semnificativă, se pot omite testele de toxicitate după doze repetate, testele de toxicitate pentru dezvoltare și testele de carcinogenitate, cu excepția cazurilor în care:

- (a) în condițiile de utilizare stabilite, se preconizează administrarea pe cale orală a produsului medicinal veterinar la animal; sau
- (b) în condițiile de utilizare stabilite, se preconizează expunerea utilizatorului la produsul medicinal veterinar pe cale orală.

IIIa.3A4. Alte cerințe

IIIa.3A4.1. Studii speciale

Pentru anumite grupuri de substanțe sau dacă efectele observate în timpul studiilor cu doze repetate la animale includ modificări care indică, de exemplu, imunogenitate, imunotoxicitate, neurotoxicitate sau disfuncții endocrine, sunt necesare teste suplimentare, de exemplu studii de sensibilizare sau teste de neurotoxicitate târzie. În funcție de natura produsului, poate fi necesară efectuarea de studii suplimentare pentru a se evalua mecanismul care stă la baza efectului toxic sau a potențialului de iritare.

Pentru produsele care ar putea fi asociate cu expunerea pielii și a ochilor, se furnizează studii referitoare la iritare și sensibilizare. Respectivul studii se efectuează în general cu formularea finală.

La conceperea studiilor și la evaluarea rezultatelor acestora se iau în considerare stadiul cunoștințelor științifice și ghidurile consacrate.

IIIa.3A4.2. Observații la oameni

Se furnizează informații din care să reiasă dacă substanțele active din punct de vedere farmacologic ale produsului medicinal veterinar sunt utilizate ca medicamente în terapia umană; în caz afirmativ, se realizează, pe baza studiilor publicate, o compilație a tuturor efectelor observate la oameni (inclusiv reacțiile adverse) și a cauzelor efectelor respective, în măsura în care acestea ar putea fi importante pentru evaluarea siguranței produsului medicinal veterinar; se menționează cazurile în care constituenții produselor nu sunt utilizați sau nu mai sunt utilizați ca produse medicinale în terapia umană din motive de siguranță, dacă respectivele cazuri se află la dispoziția publicului.

IIIa.3A4.3. Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la oameni

Cerințele în materie de date menționate la acest punct sunt legate de substanțele antibacteriene și este posibil ca ele să nu fie aplicabile altor tipuri de antimicrobiene (și anume antivirale, antifungice și antiprotozoare); pentru alte substanțe decât cele antibacteriene pentru care s-a stabilit existența rezistenței la antimicrobiene, se pot respecta aceleași cerințe, dacă este cazul.

Sunt necesare date privind apariția potențială a unor bacterii rezistente sau a unor determinanți de rezistență care pot afecta sănătatea oamenilor și care sunt asociați cu utilizarea produselor medicinale veterinare. Mecanismele de dezvoltare și de selecție a unei astfel de rezistențe sunt deosebit de importante din acest punct de vedere. În cazul în care este necesar, se propun măsuri de limitare a dezvoltării rezistenței pentru utilizările preconizate ale produsului medicinal veterinar.

Datele privind rezistența în cadrul unei utilizări clinice a produsului la animale-țintă se abordează în conformitate cu partea IIIa.4A2. Dacă este relevant, se face trimitere la datele prezentate în partea IIIa.4A2.

1. În cazul animalelor de la care se obțin produse alimentare, în evaluarea riscurilor se abordează:
 - (a) identificarea bacteriilor rezistente sau a determinanților de rezistență care ar putea fi asociați unor boli la om (bacterii zoonotice și/sau comensale) și care sunt selectați prin utilizarea produsului medicinal veterinar antimicrobian la animalele-țintă (identificarea pericolelor);
 - (b) probabilitatea eliberării pericolului sau a pericolelor identificate de la speciile-țintă de animale, ca urmare a utilizării produsului medicinal veterinar în cauză;
 - (c) probabilitatea expunerii ulterioare a omului la pericolul sau pericolele identificate prin alimente sau prin contact direct și consecințele unei astfel de expuneri (efecte nocive) asupra sănătății umane. Sunt disponibile orientări în Ghidul nr. 27 al VICH GL27 și în orientările UE.
2. Pentru animalele de companie, analiza riscurilor pentru sănătatea umană sau cea publică abordează:
 - (a) identificarea bacteriilor rezistente sau a determinanților de rezistență care ar putea fi asociați unor boli la om și care sunt selectați prin utilizarea produsului medicinal veterinar antimicrobian la animalele-țintă;
 - (b) o estimare a expunerii la bacterii zoonotice și comensale în speciile-țintă de animale, bazată pe condițiile de utilizare a produsului medicinal veterinar în cauză;

- (c) luarea în considerare a expunerii ulterioare a omului la microorganisme cu RAM și a consecințelor unei astfel de expuneri asupra sănătății umane.

3. Se abordează rezistența din mediu.

IIIa.3A5. Siguranța utilizatorului

În secțiunea referitoare la siguranța utilizatorului se includ o evaluare a efectelor constatate în părțile IIIa.3A-IIIa.3A4 și o corelare a efectelor respective cu tipul și gradul de expunere a omului la produs, în vederea formulării unor avertismente adecvate adresate utilizatorilor și a altor măsuri de gestionare a riscurilor.

Siguranța utilizatorului se abordează în conformitate cu ghidurile elaborate de CVMP.

IIIa.3A6. Evaluarea riscurilor pentru mediu

IIIa.3A6.1. Evaluarea riscurilor pentru mediu ale produselor medicinale veterinare care nu conțin organisme modificate genetic și care nu constau în astfel de organisme

1. Se efectuează o evaluare a riscurilor pentru mediu pentru a se estima potențialele efecte nocive pe care utilizarea produsului medicinal veterinar le-ar putea avea asupra mediului și pentru a se identifica riscurile unor astfel de efecte. De asemenea, în evaluare se identifică orice măsură de precauție care poate fi necesară în vederea reducerii riscurilor.
2. Evaluarea se desfășoară în două etape. Prima etapă a evaluării se efectuează întotdeauna. Detaliile evaluării se furnizează în conformitate cu ghidurile publicate de agenție. Se indică expunerea potențială a mediului la produs și nivelul de risc asociat unei asemenea expuneri, luându-se în considerare, în special, următoarele elemente:
 - (a) specia sau speciile-țintă de animale și tipurile propuse de utilizare;
 - (b) metoda de administrare, în special amploarea posibilă în care produsul va pătrunde direct în sistemele ecologice;
 - (c) posibila excreție a medicamentului, a substanțelor active ale acestuia sau a metaboliților relevanți în mediu, de către animalele tratate; persistența în aceste excremente;
 - (d) eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a altor deșeuri de produse medicinale.
3. În a doua etapă se desfășoară o investigație specifică suplimentară privind soarta produsului și efectele acestuia asupra anumitor ecosisteme, în conformitate cu ghidurile publicate de către agenție. Se iau în considerare gradul de expunere a mediului la produs și informațiile disponibile privind proprietățile fizice/chimice, farmacologice și/sau toxicologice ale substanței sau ale substanțelor în cauză, inclusiv ale metaboliților, în cazul unui risc identificat, care au fost obținute în timpul desfășurării celorlalte teste și trialuri necesare în baza prezentului regulament.

În cazul produselor destinate speciilor de la care se obțin produse alimentare, substanțele persistente, bioacumulative și toxice (PBT) sau foarte persistente și foarte bioacumulative (vPvB) se clasifică în conformitate cu criteriile din anexa XIII la Regulamentul REACH și se evaluează în conformitate cu ghidurile publicate de agenție pentru evaluarea caracterului PBT și vPvB al substanțelor din produsele medicinale veterinare.

IIIa.3A6.2. Evaluarea riscului pentru mediu al produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic sau care constau în astfel de organisme

1. În cazul produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic sau care constau în astfel de organisme, cererea este însoțită și de documentele prevăzute la articolul 2 și în partea C din Directiva 2001/18/CE.
2. Efectele adverse potențiale asupra sănătății umane și asupra mediului, care se pot produce prin transferul de gene de la OMG-uri la alte organisme sau care pot rezulta din modificări genetice, se evaluează cu precizie pentru fiecare caz în parte. O astfel de evaluare a riscurilor pentru mediu are ca obiectiv identificarea și evaluarea efectelor adverse potențiale directe și indirecte, imediate sau târzii ale OMG-urilor asupra sănătății umane și asupra mediului (inclusiv asupra plantelor și animalelor) și se efectuează în conformitate cu principiile din anexa II la Directiva 2001/18/CE.

IIIa.3B. Testele privind reziduurile

1. În sensul prezentului punct, se aplică definițiile din Regulamentul (CE) nr. 470/2009.
2. Scopul studierii eliminării reziduurilor din țesuturile comestibile sau din ouă, lapte și miere (ceară, dacă este cazul) care provin de la animale tratate este de a se determina în ce condiții și în ce măsură reziduurile pot să persiste în produsele alimentare care provin de la aceste animale. În plus, studiile servesc la stabilirea unei perioade de așteptare.
3. În cazul produselor medicinale veterinare destinate utilizării la animale de la care se obțin produse alimentare, documentația referitoare la reziduuri arată:
 - (a) în ce măsură și cât timp persistă reziduurile de produs medicinal veterinar sau de metaboliți ai acestuia în țesuturile comestibile ale animalului tratat sau în laptele, ouăle și/sau mierea (ceară, dacă este cazul) obținute de la acesta;
 - (b) că, pentru prevenirea oricăror riscuri pentru sănătatea consumatorului cauzate de produsele alimentare obținute din animale tratate, este posibil să se stabilească perioade de așteptare realiste care pot fi respectate în condițiile concrete din agricultură;
 - (c) că metoda sau metodele de analiză utilizate în studiile vizând eliminarea reziduurilor sunt validate în mod suficient pentru a oferi siguranța necesară a faptului că datele prezentate privind reziduurile sunt adecvate pentru stabilirea perioadei de așteptare.

IIIa.3B1. Identificarea produsului

Se asigură identificarea produsului sau a produselor medicinale veterinare utilizate în cadrul testării, inclusiv prin menționarea următoarelor:

- (a) compoziția;
- (b) rezultatele testelor fizico-chimice (potență și puritate) pentru lotul sau loturile relevante;
- (c) identificarea lotului.

IIIa.3B2. Depleția reziduurilor

1. Obiectivul acestor studii, care măsoară viteza de dispariție a reziduurilor din animalul-țintă după ultima administrare a produsului medicinal veterinar, este de a permite stabilirea perioadelor de așteptare necesare pentru a se asigura că în produsele alimentare obținute de la animale tratate nu există reziduuri care ar putea constitui un pericol pentru consumatori.
2. Se raportează starea actuală a limitei maxime de reziduuri pentru componentele produsului medicinal veterinar la speciile-țintă relevante.
3. Nivelurile de reziduuri prezente se determină într-un număr suficient de momente în timp, după ce animalele utilizate pentru testare au primit ultima doză de produs medicinal veterinar. Studiile pe mamifere și păsări se efectuează în conformitate cu Ghidul nr. 48 al VICH și cu alte orientări relevante. Studiile vizând reziduurile din miere se desfășoară în conformitate cu Ghidul nr. 56 al VICH, iar studiile vizând eliminarea reziduurilor la specii acvatice, în conformitate cu Ghidul nr. 57 al VICH.
4. Pe baza evaluării, se abordează raționamentul pentru perioada de așteptare propusă.

IIIa.3B3. Metoda de analiză a reziduurilor

1. Studiul (studiile) privind depleția reziduurilor, metoda (metodele) analitică (analitice) și validarea acesteia (acestora) se efectuează în conformitate cu VICH GL49.
2. Adecvația metodei de analiză propuse se evaluează raportat la stadiul cunoștințelor științifice și tehnice disponibile la momentul depunerii cererii.

IIIa.4. **Partea 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice)**

IIIa.4A. **Studiile preclinice**

Studiile preclinice servesc la investigarea siguranței și a eficacității produsului la animalele-țintă și sunt necesare pentru a se stabili activitatea farmacologică, proprietățile farmacocinetice, doza și intervalul dintre doze, rezistența (dacă este cazul) și toleranța animalelor-țintă la produs.

IIIa.4A1. **Farmacologie**

IIIa.4A1.1. **Farmacodinamică**

1. Se caracterizează efectele farmacodinamice ale substanței sau substanțelor active incluse în produsul medicinal veterinar.
2. Se descriu adecvat modul de acțiune și efectele farmacologice pe care se bazează aplicația recomandată în practică, inclusiv efectele secundare (dacă există). În general, se studiază efectele asupra principalelor funcții fiziologice. Rezultatele se exprimă cantitativ (cu ajutorul, de exemplu, al curbelor doză-efect, al curbelor timp-efect etc.) și, ori de câte ori este posibil, în comparație cu o substanță a cărei acțiune este bine cunoscută. Dacă se afirmă că o anumită substanță activă are o activitate superioară, se demonstrează diferența și se arată că aceasta este semnificativă din punct de vedere statistic.
3. Se investighează orice efect al altor caracteristici ale produsului (cum ar fi calea de administrare sau formularea) asupra acțiunii farmacologice a substanței active.
4. Tehnicile experimentale se descriu într-un mod suficient de detaliat, cu excepția cazului în care sunt proceduri standard, astfel încât să fie posibile reproducerea și stabilirea validității lor. Se descriu în mod clar rezultatele experimentale și se prezintă rezultatele eventualelor comparații statistice.
5. Se investighează, de asemenea, orice modificare cantitativă a răspunsurilor obținute în urma administrării repetate a substanței, cu excepția cazului în care se oferă motive adecvate să se procedeze altfel.

IIIa.4A1.2. **Farmacocinetică**

1. Datele farmacocinetice de bază referitoare la substanța activă sunt solicitate în contextul evaluării siguranței și a eficacității produsului medicinal veterinar la speciile-țintă de animale, în special dacă este vorba de o substanță sau o formulare nouă.
2. Obiectivele studiilor farmacocinetice asupra speciilor-țintă de animale pot fi clasificate în patru categorii principale:
 - (a) descrierea caracteristicilor farmacocinetice de bază (și anume, absorbția, distribuția, metabolismul și excreția) substanței active din formulare;
 - (b) investigarea relațiilor dintre posologie, concentrația în plasmă și în țesuturi de-a lungul timpului și efectele farmacologice, terapeutice sau toxice;
 - (c) după caz, compararea parametrilor farmacocinetici dintre diversele specii-țintă și examinarea eventualelor diferențe dintre specii care au un impact asupra siguranței speciei-țintă de animale și asupra eficacității produsului medicinal veterinar;
 - (d) după caz, compararea biodisponibilității pentru sprijinirea corelației informațiilor referitoare la siguranță și eficacitate între diferite produse, forme farmaceutice, concentrații sau căi de administrare sau compararea impactului modificărilor survenite în fabricație sau compoziție, inclusiv în formule-pilot și formulări finale.
3. În cazul speciilor-țintă de animale, sunt necesare, de regulă, studii farmacocinetice în completarea studiilor farmacodinamice pentru a sprijini stabilirea unei posologii sigure și eficiente (calea și locul de administrare, doza, intervalul dintre doze, numărul de administrări etc.). Se poate dovedi necesară efectuarea unor studii farmacocinetice suplimentare pentru a se stabili posologia, în funcție de anumite variabile ale populației.

4. În cazul în care au fost incluse studii farmacocinetice în partea 3 a dosarului, se pot face trimiteri la acestea.
5. Pentru combinații fixe, a se vedea secțiunea IV.

IIIa.4A2. **Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la animale**

1. Pentru produsele medicinale veterinare biologice relevante (de exemplu, substanțele cu activitate antimicrobiană și antiparazitară) se furnizează informații despre rezistența actuală (dacă este cazul) și despre apariția potențială a rezistenței cu relevanță clinică pentru indicația declarată pentru speciile-țintă de animale. Dacă este posibil, se prezintă informații despre mecanismul sau mecanismele de rezistență, baza genetică moleculară a rezistenței și rata de transfer a determinantilor rezistenței. Ori de câte ori este relevant, se prezintă informații despre corezistență și rezistență încrucișată. Solicitantul propune măsuri de limitare a dezvoltării rezistenței în organisme cu relevanță clinică pentru utilizările preconizate ale produsului medicinal veterinar.
2. Rezistența relevantă pentru riscurile pentru oameni se abordează în partea 3 din dosar. Dacă este relevant, se face trimitere la datele prezentate în partea 3 din dosar.

IIIa.4A3. **Determinarea și confirmarea dozei**

1. Se furnizează date adecvate pentru a se justifica doza propusă, intervalul dintre doze, durata tratamentului și orice interval până la readministrarea tratamentului.
2. Pentru studiile efectuate în condiții de teren se furnizează informații relevante, astfel cum se subliniază în studiile clinice.

IIIa.4A4. **Toleranța la specia sau speciile-țintă**

1. Se investighează toleranța locală și sistemică a produsului medicinal veterinar la specia sau speciile-țintă de animale. Studiile privind siguranța la animalele-țintă au scopul de a caracteriza semnele de intoleranță și de a stabili o marjă adecvată de siguranță prin utilizarea căii sau căilor de administrare recomandate. Acest scop poate fi atins prin mărirea dozei și/sau a duratei tratamentului.
2. Raportul sau rapoartele de studiu trebuie să cuprindă detalii referitoare la toate efectele farmacologice preconizate și la toate reacțiile adverse. Studiile privind siguranța animalelor-țintă se efectuează în conformitate cu VICH și cu ghidurile relevante publicate de agenție. Informații privind siguranța la speciile-țintă pot fi preluate și din alte studii preclinice și clinice, alături de informații relevante din literatura de specialitate publicată.

IIIa.4B. **Trialuri clinice**

IIIa.4B1. **Principii generale**

1. Trialurile clinice se concep, se efectuează și se raportează ținându-se seama de VICH și de ghidurile relevante publicate de agenție. Datele rezultate din trialurile clinice efectuate în afara Uniunii pot fi luate în considerare pentru evaluarea unei cereri de acordare a unei autorizații de comercializare numai în cazul în care datele sunt suficient de reprezentative pentru situația din Uniune.
2. Datele experimentale, cum ar fi trialurile exploratorii/pilot sau rezultatele metodelor neexperimentale, se confirmă prin date obținute în condiții de teren normale, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.
3. Scopul trialurilor clinice este să investigheze în condiții de teren siguranța și eficacitatea unui produs medicinal veterinar la animalele-țintă, în condiții normale de creștere a animalelor și/sau ca parte a unei bune practici veterinare. Aceste studii servesc la demonstrarea efectului produsului medicinal veterinar după administrarea la speciile-țintă vizate conform posologiei propuse și căii sau căilor de administrare propuse. Prin modul în care sunt concepute, trialurile urmăresc să sprijine indicațiile și să țină seama de eventualele contraindicații în funcție de specie, vârstă, rasă și sex, de instrucțiunile de utilizare ale produsului medicinal veterinar, precum și de eventualele reacții adverse pe care le-ar putea produce acesta.
4. Toate trialurile clinice veterinare se efectuează în conformitate cu un protocol detaliat a trialului. Pentru formulările destinate utilizării în trialuri clinice veterinare în Uniune, mențiunea «numai pentru utilizare în trialuri clinice veterinare» trebuie să figureze distinct și permanent pe etichetă.

5. Exceptând situațiile deosebite care necesită justificare, trialurile clinice se efectuează pe animale de control (trialuri clinice controlate). Rezultatele privind eficacitatea noului produs se compară cu cele obținute la speciile-țintă de animale cărora le-a fost administrat un produs medicinal veterinar autorizat în Uniune, care a demonstrat un nivel acceptabil de eficacitate și a fost aprobat spre utilizare pentru indicația sau indicațiile propuse la aceleași specii-țintă de animale sau cărora li s-a administrat un tratament placebo sau niciun fel de tratament. Se raportează toate rezultatele obținute, indiferent dacă sunt pozitive sau negative.
6. În conceperea protocolului, în analiza și în evaluarea trialurilor clinice se utilizează principii statistice consacrate, în conformitate cu orientarea relevantă publicată de agenție, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.

IIIa.4B2. Documentația

Dosarul vizând eficacitatea include toată documentația preclinică și clinică, indiferent dacă este favorabilă sau nefavorabilă produselor medicinale veterinare, pentru a se permite o evaluare generală obiectivă a raportului beneficiu/risc specific produsului în cauză.

IIIa.4B2.1. Rezultatele studiilor preclinice

Ori de câte ori este posibil, se furnizează date privind rezultatele:

- (a) testelor care demonstrează activitatea farmacologică;
- (b) testelor care demonstrează mecanismele farmacodinamice care stau la baza efectului terapeutic;
- (c) testelor care demonstrează principalul profil farmacocinetic;
- (d) testelor care demonstrează siguranța animalului-țintă;
- (e) testelor pentru determinarea și confirmarea dozei (inclusiv intervalul dintre doze, durata tratamentului și orice interval până la readministrarea tratamentului)
- (f) testelor și investigațiilor vizând rezistența, dacă este cazul.

Dacă pe parcursul testelor apar rezultate neașteptate, acestea se descriu cu detalii suficiente. În plus, în toate rapoartele studiilor preclinice se furnizează următoarele date:

- (a) un rezumat;
- (b) un protocol de studiu;
- (c) o descriere detaliată a obiectivelor, a concepției și a efectuării, în care sunt incluse metodele, aparatura și materialele utilizate, detalii cu privire la specie, vârstă, greutate, sex, număr, rasă de animale, identificarea animalelor, doza, calea și schema de administrare;
- (d) o analiză statistică a rezultatelor;
- (e) o analiză obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar la animalele-țintă.

Omiterea oricăreia dintre aceste date trebuie justificată.

IIIa.4B2.2. Rezultatele trialurilor clinice

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

Deținătorul autorizației de comercializare ia toate măsurile necesare pentru a asigura faptul că documentele originale, care au stat la baza datelor furnizate, sunt păstrate timp de cel puțin cinci ani de la data la care produsul medicinal veterinar nu mai este autorizat.

Pentru fiecare trial clinic, observațiile clinice se rezumă într-un tabel sinoptic al trialurilor și al rezultatelor acestora, indicându-se, în particular:

- (a) numărul de animale de control și testate, tratate fie individual, fie colectiv, și defalcate în funcție de specie sau rasă, vârstă și sex;
- (b) numărul de animale retrase prematur din trialuri și motivele retragerii;

- (c) în cazul animalelor de control, dacă acestora:
 - (i) nu li s-a administrat niciun tratament;
 - (ii) li s-a administrat un placebo;
 - (iii) li s-a administrat un alt produs medicinal veterinar autorizat în Uniune, care a demonstrat un nivel acceptabil de eficacitate și a fost aprobat spre utilizare pentru indicația sau indicațiile propuse la aceleași specii-țintă de animale; sau
 - (iv) li s-a administrat aceeași substanță activă precum cea investigată, cu o formulare diferită sau pe o cale de administrare diferită;
- (d) frecvența reacțiilor adverse observate;
- (e) observații referitoare la efectul asupra performanțelor animalelor, după caz;
- (f) detalii privind animalele testate care pot fi supuse unui risc mai mare din cauza vârstei, a modului de creștere sau alimentare sau a scopului pentru care sunt crescute sau a căror stare fiziologică sau patologică necesită o atenție specială;
- (g) o evaluare statistică a rezultatelor.

Investigatorul principal formulează concluzii generale privind eficacitatea și siguranța produsului medicinal veterinar la animalele-țintă, în condițiile de utilizare propuse și, în particular, precizează orice informație referitoare la indicații și contraindicații, doză și durata medie a tratamentului și, după caz, la eventualele interacțiuni observate cu alte produse medicinale veterinare sau cu aditivi pentru hrana animalelor, precum și orice precauție specială care trebuie luată în timpul tratamentului și semnele clinice ale supradozării, atunci când acestea sunt observate.

SECȚIUNEA IIIb

CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE IMUNOLOGICE

Următoarele cerințe se aplică produselor medicinale veterinare imunologice, astfel cum sunt definite la articolul 4 alineatul (5), cu excepția cazului în care în secțiunea IV se specifică altfel.

IIIb.1. **Partea 1: Rezumatul dosarului**

A se vedea secțiunea I.

IIIb.2. **Partea 2: Documentația privind calitatea (informații fizico-chimice, biologice și microbiologice)**

IIIb.2.A. **Descrierea produsului**

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

1. Compoziția calitativă a tuturor constituenților produsului medicinal veterinar imunologic reprezintă denumirea sau descrierea următoarelor:
 - (a) substanța sau substanțele active;
 - (b) constituenții adjuvanților;
 - (c) constituentul sau constituenții altor excipienți, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv conservanții, stabilizatorii, materiile colorante, substanțele aromatizante și aromatice, markerii etc.;
 - (d) solvenții de reconstituire auxiliari.
2. Datele de la punctul 1 se completează cu toate datele relevante referitoare la ambalajul direct și, după caz, ambalajul secundar și, dacă este cazul, la modul de închidere, precum și cu detalii privind dispozitivele cu ajutorul cărora se utilizează sau se administrează produsul medicinal veterinar imunologic și care se livrează împreună cu acesta. În cazul în care dispozitivul nu se livrează împreună cu produsul medicinal veterinar imunologic, se furnizează informații relevante privind dispozitivul, în cazul în care acestea sunt necesare pentru evaluarea produsului.
3. Terminologia uzuală care trebuie folosită la descrierea constituenților produselor medicinale veterinare imunologice reprezintă, în pofida aplicării celorlalte dispoziții ale articolului 8:

- (a) pentru substanțele care apar în Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, în farmacopeea unuia dintre statele membre, titlul principal al monografiei în cauză, care va fi obligatoriu pentru toate substanțele respective, împreună cu trimiterea la farmacopeea în cauză;
 - (b) pentru alte substanțe, INN recomandată de OMS, la care se poate adăuga altă denumire comună sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă; substanțele care nu au o denumire comună internațională sau o denumire științifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare a acestora și a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, alte detalii relevante;
 - (c) pentru materiile colorante, desemnarea prin codul «E» care le este atribuit prin Directiva 2009/35/CE.
4. Pentru a se preciza compoziția cantitativă a substanțelor active ale unui produs medicinal veterinar imunologic, este necesar să se specifice, ori de câte ori este posibil, numărul de organisme, conținutul specific de proteine, masa, numărul de unități internaționale (UI) sau de unități de activitate biologică, fie per unitate de doză, fie per volum, și, în privința adjuvantului și a constituenților excipienților, masa sau volumul fiecăruia dintre aceștia, avându-se în vedere detaliile prevăzute în partea IIb.2B.
5. Dacă a fost definită o unitate internațională de activitate biologică, se utilizează aceasta.
6. Unitățile de activitate biologică pentru care nu există date publicate se exprimă astfel încât să se ofere informații neechivoce cu privire la activitatea ingredientelor, precizându-se, de exemplu, cantitatea determinată prin titrare sau prin testarea potenței produsului finit.
7. Compoziția se indică sub forma cantităților minime și, dacă este cazul, a cantităților maxime.

IIIb.2A2. Dezvoltarea produsului

1. Se oferă explicații cu privire la următoarele, dar nu neapărat numai la acestea:
- (a) alegerea compoziției și a constituenților, în special cu privire la funcțiile avute în vedere ale acestora și la concentrațiile lor respective;
 - (b) includerea unui conservant în compoziție, cu justificarea aferentă;
 - (c) ambalajul direct și conformitatea recipientului și a sistemului său de închidere utilizate pentru depozitarea și utilizarea produsului finit. Se prezintă un studiu cu privire la interacțiunea dintre produsul finit și ambalajul primar, ori de câte ori se consideră că există riscul unei astfel de interacțiuni, în special dacă sunt în cauză preparate injectabile;
 - (d) eventualul ambalaj suplimentar, ambalaj exterior, dacă este cazul;
 - (e) dimensiunea propusă a ambalajelor în relație cu calea de administrare, posologia și specia sau speciile-țintă;
 - (f) excesul sau excesele eventuale din formulare pentru garantarea unei potențe minime/conținut minim de antigen la finalul termenului de valabilitate, cu justificarea aferentă;
 - (g) selectarea procesului de fabricație a substanței active și a produsului finit;
 - (h) se analizează diferențele dintre procesul sau procesele de fabricație utilizate pentru producerea loturilor folosite în trialurile clinice și procesul descris în cererea de acordare a autorizației de comercializare;
 - (i) atunci când se recomandă utilizarea unui test auxiliar împreună cu produsul finit (de exemplu, un test de diagnostic), se furnizează informații relevante despre test.
2. Explicația respectivă trebuie să fie confirmată de date științifice referitoare la dezvoltarea produsului.

IIIb.2B. Descrierea metodei de fabricație

1. Descrierea metodei de fabricație care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare în temeiul articolului 8 se redactează astfel încât să reprezinte o descriere corespunzătoare a naturii operațiilor utilizate, inclusiv identificarea etapelor esențiale ale procesului de producție.
2. Descrierea procesului de fabricație include cel puțin:
 - (a) diferitele etape de fabricație (inclusiv procedurile de producere a antigenului și de purificare) însoțite de o diagramă a procesului, astfel încât să se poată aprecia reproductibilitatea procedurii de fabricație și riscurile de efecte adverse ale produsului finit, cum ar fi contaminarea microbiologică;
 - (b) în cazul fabricației continue, toate detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității și a uniformității fiecărui lot de produs finit. Se furnizează informații despre modul în care se definește un lot și despre dimensiunea sau dimensiunile lotului comercial propus;
 - (c) o listă a substanțelor și a etapelor corespunzătoare în care acestea sunt utilizate, inclusiv pentru substanțele care nu se pot recupera în cursul fabricației;
 - (d) detalii privind amestecul, cu date cantitative referitoare la toate substanțele utilizate, inclusiv un exemplu de lot de producție reprezentativ;
 - (e) o listă a controalelor de producție, cu precizarea etapei de fabricație în care se efectuează;
 - (f) pentru produsele sterile, în cazul în care sunt utilizate condiții de sterilizare care nu corespund farmacopeii, detalii privind procesele de sterilizare și/sau procedurile aseptice utilizate.
3. Se descrie și se documentează validarea tuturor metodelor de control utilizate în procesul de fabricație și se pun la dispoziție rezultatele, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare. Se demonstrează validarea etapelor esențiale ale procesului de fabricație și validarea procesului de fabricație în ansamblu, furnizându-se rezultatele obținute pentru trei loturi succesive prin utilizarea metodei descrise.

IIIb.2C. Producția și controlul materialelor de start

1. În sensul prezentei părți, «materiale de start» înseamnă toate componentele utilizate la fabricarea produsului medicinal veterinar imunologic.
2. Sistemele de adjuvanți gata de utilizare disponibile comercial desemnate printr-o marcă, precum și mediile de cultură utilizate pentru producerea substanței active compuse din mai multe componente sunt considerate ca fiind un singur material de start. Cu toate acestea, compoziția calitativă și cantitativă se prezintă în măsura în care autoritățile consideră că aceste informații sunt relevante pentru calitatea produsului finit și eventualele riscuri asociate.
3. Dacă la prepararea respectivelor medii de cultură sau sisteme de adjuvanți sunt utilizate materii de origine animală, se menționează și specia de animale și țesutul utilizate și se demonstrează conformitatea cu monografiile relevante, inclusiv cu monografiile generale și cu capitolele generale din Farmacopeea Europeană.
4. Solicitantul furnizează documentația necesară pentru a demonstra că materialele de start, inclusiv materialele de însămânțare, culturile de celule, loturile de ser și alte materiale provenite de la speciile de animale relevante pentru transmiterea encefalopatiei spongiforme transmisibile (EST), și fabricarea produsului medicinal veterinar, îndeplinesc cerințele prevăzute în Nota pentru îndrumarul privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților encefalopatiilor spongiforme animale prin medicamentele de uz uman și veterinar, precum și cerințele prevăzute în monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană. Pentru demonstrarea respectării acestor cerințe se pot utiliza certificatele de conformitate emise de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale, împreună cu trimiterile la monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană.
5. Dosarul include specificațiile, informațiile privind testele care trebuie efectuate pentru controlul calității tuturor loturilor de materiale de start și rezultatele pentru un lot în ceea ce privește toate componentele utilizate și se transmite în conformitate cu cerințele din prezenta parte.

6. Pentru materialele de start se prezintă certificate de analiză, pentru a se demonstra conformitatea cu specificația definită.
7. Materiile colorante trebuie, în toate cazurile, să îndeplinească cerințele prevăzute în Directiva 2009/35/CE.
8. Utilizarea antibioticelor în timpul producției și includerea conservanților în compoziția produsului finit trebuie să fie justificate și trebuie să fie în conformitate cu Farmacopeea europeană.
9. Pentru excipienții noi, adică excipientul sau excipienții utilizați pentru prima dată în Uniune într-un produs medicinal veterinar sau pe o cale de administrare nouă, se transmit detalii cu privire la fabricație, caracterizare și controale, cu trimiteri la datele de siguranță justificative, atât clinice, cât și neclinice. Pentru materiile colorante se consideră suficiente declarațiile de conformitate menționate în partea II.2C2, punctele 3 și 4.

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

1. Monografiile Farmacopeii Europene se aplică tuturor materialelor de start care sunt prezentate în aceasta, cu excepția cazului în care se furnizează o justificare potrivită.
2. În privința altor substanțe, fiecare stat membru poate să prevadă respectarea propriei farmacopei naționale pentru produsele medicinale fabricate pe teritoriul său.
3. Descrierea metodelor de analiză se poate înlocui cu o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.
4. Controalele de rutină efectuate pentru fiecare lot de materiale de start trebuie să fie conforme cu declarațiile din cererea de acordare a autorizației de comercializare. În cazul în care se utilizează alte controale decât cele menționate în farmacopee, se furnizează dovezi ale îndeplinirii de către materialele de start respective a cerințelor de calitate prevăzute în farmacopee.
5. În cazurile în care o specificație sau alte dispoziții dintr-o monografie a Farmacopeii Europene sau din farmacopeea națională a unui stat membru ar putea să fie insuficiente pentru asigurarea calității substanței, autoritățile competente pot cere solicitantului autorizației de comercializare specificații mai adecvate. Presupusa insuficiență se raportează autorităților responsabile de farmacopeea în cauză.

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

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

1. Descrierea se furnizează sub forma unei monografii.
2. Ori de câte ori este posibil, producția vaccinului trebuie să se bazeze pe un sistem de lot seminal și pe culturi de celule consacrate. Pentru producția produselor medicinale veterinare imunologice care constau în ser, se indică originea, starea generală a sănătății și starea imunologică a animalelor de la care se obțin produsele și se utilizează amestecuri clar definite de materiale-sursă.
3. Se descriu și se documentează originea, inclusiv regiunea geografică, și istoricul materialelor de start.
4. Pentru materialele de start obținute prin inginerie genetică, aceste informații includ detalii precum descrierea celulelor sau tulpinilor-sursă, crearea vectorului de expresie (denumirea, originea, funcția repliconului, promotorul, amplificatorul și alți regulatori), controlul secvenței de ADN sau ARN efectiv inserate, secvențele oligonucleotidice ale plasmidelor vector din celule, plasmida utilizată pentru cotransfecție, genele adăugate sau eliminate, proprietățile biologice ale structurii finale și ale genelor exprimate, numărul de copii și stabilitatea genetică.
5. În cazul produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic (OMG) sau care constau în astfel de organisme, partea privind calitatea din cerere este însoțită și de documentele prevăzute în Directiva 2001/18/CE.

6. Materialele de însămânțare, inclusiv culturile de celule și serul brut pentru producția de antiser, se supun testelor de identificare, iar absența agenților externi se demonstrează conform Farmacopeii Europene.
7. Se furnizează informații cu privire la toate substanțele de origine biologică întrebuințate în oricare dintre etapele procedurii de fabricație. Aceste informații includ următoarele:
 - (a) detalii cu privire la sursa materialelor;
 - (b) detalii cu privire la toate procesele de prelucrare, purificare și inactivare aplicate, cu informații privind validarea respectivelor procese și controale de pe parcursul producției;
 - (c) detalii privind toate testele de contaminare efectuate pe fiecare lot de substanță.
8. Dacă se constată sau se presupune prezența unor agenți externi, materialul corespunzător este îndepărtat sau prelucrat astfel încât să se reducă riscul prezenței într-un tratament validat. Dacă se constată sau se presupune prezența după tratament, materialul corespunzător se utilizează numai dacă prelucrarea ulterioară a produsului asigură eliminarea și/sau inactivarea respectivelor agenți externi; eliminarea și/sau inactivarea unor astfel de agenți externi trebuie demonstrată.
9. Când se utilizează culturi de celule, se demonstrează că celulele și-au păstrat neschimbate caracteristicile până la cel mai mare număr de pasaje utilizat pentru producție.
10. Pentru vaccinurile cu microorganism viu atenuat se descrie confirmarea stabilității caracteristicilor de atenuare ale microorganismului. Cu excepția cazului în care atenuarea este asociată cu o caracteristică specifică (de exemplu, un marker genetic, stabilitatea termică), ea se obține, de regulă, prin absența revenirii la virulență la speciile de animale-țintă.
11. Dacă este necesar, se prezintă eșantioane ale materialelor de start de origine biologică sau ale reactivilor utilizați în procedurile de testare, pentru a i se permite autorității competente să ia măsurile necesare pentru efectuarea unor teste de control.

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

Descrierea se furnizează sub forma unei monografii cu următoarele rubrici:

- (a) denumirea materialului de start, care îndeplinește cerințele prevăzute în partea IIIb.2A1 punctul 3, la care se adaugă eventualele sinonime comerciale sau științifice;
- (b) descrierea materialului de start, într-o formă similară celei utilizate în articolele descriptive din Farmacopeea Europeană;
- (c) funcția materialului de start;
- (d) metodele de identificare;
- (e) toate precauțiile speciale care ar putea să fie necesare în timpul depozitării materialului de start, cu indicarea eventuală a termenului de valabilitate al acestuia.

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

1. În dosar se includ detalii privind testele de control care sunt efectuate asupra etapelor de fabricație intermediare în vederea verificării uniformității procesului de fabricație și a produsului finit. Se stabilesc specificații pentru fiecare test de control și se descriu metodele analitice. Se furnizează validarea testelor de control pentru parametrii considerați esențiali în procesul de fabricație, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.
2. Pentru vaccinurile inactivate sau detoxificate, inactivarea sau detoxificarea se testează în fiecare etapă a producției, cât mai rapid posibil după încheierea procesului de inactivare sau detoxificare și după neutralizare, în cazul în care aceasta are loc, dar înaintea următoarei etape de producție.
3. În conformitate cu dispozițiile Directivei 2010/63/UE și Convenția europeană pentru protecția animalelor vertebrate utilizate în experimente și alte scopuri științifice, testele se efectuează astfel încât să se utilizeze un număr minim de animale și să se reducă la minimum durerea, suferința, stresul sau vătămările de durată. Dacă este posibil, se utilizează ca alternativă un test *in vitro* atunci când acesta determină înlocuirea sau reducerea utilizării animalelor sau reducerea suferinței.

IIIb.2E. Testele de control efectuate pe produsul finit

1. Pentru toate testele, descrierea tehnicilor de analiză a produsului finit trebuie să cuprindă detalii suficiente pentru evaluarea calității.
2. Dacă există 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, se prezintă dovezi din care să reiasă că produsul finit ar putea, dacă ar fi testat conform respectivelor monografii, să îndeplinească condițiile de calitate din respectiva farmacopee, pentru forma farmaceutică în cauză. În cererea de acordare a autorizației de comercializare se prezintă testele respective, care se realizează pe eșantioane reprezentative din fiecare lot de produse finite. Se precizează frecvența testelor efectuate pe volumul total final de vaccin și nu pe lotul sau loturile realizate din acesta. Se indică și se justifică valorile-limită pentru eliberare. Se precizează validarea testelor de control care se realizează pe produsul finit.
3. Se furnizează informații referitoare la stabilirea și înlocuirea materialului de referință. Dacă s-au utilizat mai multe standarde de referință, se furnizează un istoric de calificare în care se descrie în ce mod a fost menținută relația dintre diferitele standarde.
4. În cazul în care sunt disponibile, se utilizează materialele de referință chimice și biologice din Farmacopeea Europeană. În cazul în care sunt utilizate alte materiale și standarde de referință, acestea se identifică și se descriu detaliat.
5. În conformitate cu dispozițiile Directivei 2010/63/UE și Convenția europeană pentru protecția animalelor vertebrate utilizate în experimente și alte scopuri științifice, testele se efectuează astfel încât să se utilizeze un număr minim de animale și să se reducă la minimum durerea, suferința, stresul sau vătămrile de durată. Dacă este posibil, se utilizează ca alternativă un test *in vitro* atunci când acesta determină înlocuirea sau reducerea utilizării animalelor sau reducerea suferinței.
6. Caracteristicile generale ale produsului finit
Testele privind caracteristicile generale constau, ori de câte ori este necesar, în testarea aspectului și în teste fizice sau chimice, cum ar fi conductivitatea, pH-ul, viscozitatea etc. Pentru fiecare dintre respectivele caracteristici, solicitantul stabilește specificații cu limite de acceptare adecvate.
7. Identificarea substanței sau substanțelor active
Dacă este necesar, se realizează un test specific de identificare. Dacă este cazul, testul de identificare poate fi combinat cu testul vizând titrul sau potența lotului.
8. Titrul sau potența lotului
Se efectuează o cuantificare a substanței active pe fiecare lot pentru a se demonstra că fiecare lot prezintă titrul sau potența adecvată pentru asigurarea eficacității și a siguranței ei.
9. Identificarea și analiza adjuvanților
Cantitatea și natura adjuvantului și a componentelor acestuia se verifică pe produsul finit, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.
10. Identificarea și analiza componentelor excipienților
În măsura în care este necesar, excipientul sau excipienții fac obiectul cel puțin al unor teste de identificare.
Pentru agenții de conservare, este obligatoriu un test al limitei superioare și al celei inferioare. Un test al limitei superioare este obligatoriu pentru orice altă componentă a excipienților susceptibilă de a cauza o reacție adversă.
11. Testul de sterilitate și puritate
În cazul produselor administrate parenteral, se demonstrează absența contaminării cu agenți externi (bacterii, micoplasme, ciuperci și endotoxine bacteriene, dacă este relevant), în conformitate cu Farmacopeea Europeană. În privința produselor nelichide, neadministrate parenteral, se poate accepta, în cazurile justificate în mod adecvat, conformitatea cu o limită maximă de biosarcină în locul testului de sterilitate.

Se realizează teste adecvate pentru a se demonstra absența contaminării cu agenți externi sau cu alte substanțe, în funcție de natura produsului medicinal veterinar imunologic, de metoda aplicată și de condițiile de fabricație. Se utilizează o abordare bazată pe riscuri pentru a se demonstra absența agenților externi, conform descrierii din Farmacopeea Europeană.

12. Umiditatea reziduală

Pentru fiecare lot de produs liofilizat se testează umiditatea reziduală.

13. Volumul de umplere

Se efectuează teste corespunzătoare pentru a se demonstra volumul de umplere corect.

IIIb.2F. **Uniformitatea loturilor**

Pentru a se asigura o calitate uniformă a produsului medicinal de la un lot la altul și pentru a se demonstra conformitatea cu specificațiile, se furnizează un protocol complet pentru trei loturi consecutive reprezentative din producția de rutină, prezentându-se rezultatele tuturor testelor efectuate în cursul producției și asupra produsului finit. În cazul produselor derivate care conțin unul sau mai multe componente identice se pot utiliza date referitoare la uniformitate obținute din produse combinate.

IIIb.2G. **Testele de stabilitate**

1. Testele de stabilitate cuprind stabilitatea substanței active și a produsului finit, inclusiv a solventului sau a solvenților, dacă este relevant.

2. Se furnizează o descriere a testelor efectuate pentru demonstrarea termenului de valabilitate, a condițiilor de depozitare recomandate și a specificațiilor la expirarea termenului de valabilitate propus pentru substanța activă și pentru produsul finit. Respectivetele teste trebuie să fie întotdeauna studii în timp real.

Dacă produsele intermediare obținute în diferite etape ale procesului de fabricație se depozitează, condițiile și durata de depozitare avute în vedere se justifică în mod adecvat pe baza datelor disponibile privind stabilitatea.

3. Testele de stabilitate pe produsul finit se realizează pe cel puțin trei loturi reprezentative obținute în conformitate cu procesul de producție descris și pe produsele păstrate în recipientul sau recipientele finale; respectivetele teste includ teste de stabilitate biologică și fizico-chimică efectuate la intervale regulate, pentru produsul finit, până la trei luni după expirarea termenului de valabilitate susținut.

4. Concluziile trebuie să conțină rezultatele analizelor, care justifică termenul de valabilitate propus în toate condițiile de depozitare propuse. Rezultatele obținute în timpul studiului de stabilitate se iau în considerare la definirea specificațiilor corespunzătoare pentru formulare și eliberare, pentru a se asigura conformitatea produsului cu termenul de valabilitate susținut.

5. În cazul produselor administrate în hrana animalelor, se furnizează și informațiile necesare cu privire la termenul de valabilitate al produsului medicinal, în diferite etape ale amestecului, când el este amestecat în conformitate cu instrucțiunile recomandate.

6. Dacă un produs finit trebuie reconstituit înaintea administrării sau dacă este administrat în apa de băut, sunt necesare detalii cu privire la termenul de valabilitate propus al produsului medicinal reconstituit. Se furnizează date în sprijinul termenului de valabilitate propus al produsului medicinal reconstituit.

7. Datele privind stabilitatea obținute în cazul produselor combinate se pot utiliza atunci când sunt justificate în mod adecvat pentru produsele derivate care conțin una sau mai multe componente identice.

8. În cazul recipientelor cu doze multiple, se prezintă date privind stabilitatea, dacă acestea sunt relevante, pentru a se justifica termenul de valabilitate al medicamentului după prima străpungere sau deschidere, și se definește o specificație pentru termenul de valabilitate al recipientelor aflate în uz.

9. Se demonstrează eficacitatea oricărui sistem de conservare.

10. Pot să fie suficiente informațiile privind eficacitatea conservanților în alte produse medicinale veterinare imunologice similare care provin de la același producător.

11. Dacă substanțele active sunt depozitate, condițiile și durata de depozitare se definesc pe baza datelor privind stabilitatea. Respectiv date pot fi obținute fie prin testarea substanțelor active înseși, fie prin testarea adecvată a produsului finit.

IIIb.2H. **Alte informații**

Pot fi incluse în dosar informații privind calitatea produsului medicinal veterinar imunologic care nu fac obiectul prezentei secțiunii.

IIIb.3. **Partea 3: Documentația privind siguranța (teste vizând siguranța și reziduurile)**

IIIb.3A. **Cerințe generale**

1. Se transmite o documentație adecvată privind siguranța, pe baza căreia să se poată evalua:
 - (a) siguranța produsului medicinal veterinar imunologic când este administrat speciilor-țintă și eventualele efecte nedorite care pot apărea în condițiile de utilizare propuse; respectivele efecte nedorite se evaluează în raport cu beneficiile potențiale ale produsului;
 - (b) posibilele efecte nocive pentru om determinate de reziduurile produselor medicinale veterinare sau ale substanțelor din compoziția produsului medicinal veterinar care sunt prezente în produsele alimentare obținute de la animalele tratate;
 - (c) posibilele riscuri care ar putea rezulta în urma expunerii oamenilor la produsul medicinal veterinar, de exemplu în timpul administrării acestuia la animal;
 - (d) posibilele riscuri pentru mediu rezultate din utilizarea produsului medicinal veterinar.
2. Studiile preclinice se efectuează în conformitate cu cerințele în materie de bune practici de laborator (BPL).

Se pot accepta studii care nu au fost realizate în conformitate cu BPL, în cazul studiilor efectuate pe specii diferite de speciile-țintă, precum și studii care evaluează proprietățile imunologice, biologice sau genetice ale tulpinilor de vaccin, în condiții controlate în mod adecvat. Alte abateri trebuie justificate.
3. Toate trialurile vizând siguranța se realizează în conformitate cu un protocol detaliat care a fost verificat integral și care se înregistrează în scris înaintea începerii trialului. Bunăstarea animalelor implicate în trialuri face obiectul supravegherii veterinare și este luată pe deplin în considerare la elaborarea tuturor protocoalelor trialurilor, pe tot parcursul unui trial.
4. Sunt necesare proceduri scrise sistematice prestabilite pentru organizarea, efectuarea, colectarea datelor, documentarea și verificarea trialurilor vizând siguranța.
5. Trialurile clinice (trialurile efectuate în teren) se desfășoară în conformitate cu principiile consacrate ale bunelor practici clinice (BPC). Abaterile trebuie justificate.
6. Studiile vizând siguranța trebuie să îndeplinească cerințele relevante din Farmacopeea Europeană. Abaterile trebuie justificate.
7. Studiile vizând siguranța se realizează pe speciile-țintă. Doza de utilizat trebuie să corespundă cantității de produs recomandat pentru utilizare, iar lotul utilizat pentru testul de siguranță se alege dintre loturile produse în conformitate cu procesul de fabricație descris în partea 2 a cererii.
8. Pentru testele de laborator descrise în secțiunile B.1, B.2 și B.3, doza de produs medicinal veterinar trebuie să prezinte titrul maxim, conținutul maxim de antigen sau potența maximă. În cazul în care este necesar, concentrația de antigen poate fi ajustată pentru a se obține doza necesară.
9. Siguranța unui produs medicinal veterinar imunologic se demonstrează pentru fiecare categorie din speciile-țintă de animale la care este recomandată utilizarea produsului, pentru fiecare dintre căile și metodele de administrare recomandate și utilizându-se schema de administrare propusă. Pentru calea și metoda de administrare se poate folosi scenariul cel mai pesimist, dacă acesta este justificat din punct de vedere științific.

10. În cazul produselor medicinale veterinare imunologice care constau în organisme vii, cerințele speciale sunt incluse în partea B.6.

11. Datele și documentele care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare se transmit în conformitate cu cerințele privind studiile preclinice și trialurile clinice descrise în partea IIIb.4B punctul 4 și în partea IIIb.4C punctul 3.

IIIb.3B. Studiile preclinice

1. Siguranța administrării unei doze unice

Produsul medicinal veterinar imunologic se administrează în doza recomandată, pe fiecare cale de administrare recomandată și prin fiecare metodă de administrare recomandată la animalele din fiecare specie și fiecare categorie recomandată (de exemplu, vârstă minimă, animale gestante, după caz) cărora le este destinat produsul.

Animalele sunt ținute sub observație și examinate zilnic în vederea depistării semnelor reacțiilor sistemice și locale, până în momentul în care nu se mai preconizează nicio reacție, însă, în orice caz, timp de cel puțin 14 zile după administrare. După caz, respectivele studii includ examinări detaliate macroscopice și microscopice *post mortem* ale zonei de injectare. Se înregistrează alte criterii obiective, cum ar fi temperatura rectală și măsurători ale performanței.

Acest studiu poate face parte din studiul privind dozele repetate prevăzut la punctul 3 sau poate fi omis în cazul în care pe parcursul studiului de supradozare prevăzut la punctul 2 nu s-au constatat semne majore ale unor reacții sistemice sau locale. Dacă sunt omise, baza pentru descrierea siguranței produsului din rezumatul caracteristicilor produsului o constituie reacțiile sistemice sau locale observate în studiul de supradozare.

2. Siguranța administrării unei supradoze unice

Numai produsele medicinale veterinare imunologice vii necesită efectuarea testului de supradozare.

Categoriilor celor mai sensibile de animale din speciile-țintă li se administrează, pe fiecare dintre căile de administrare recomandate și prin fiecare dintre metodele de administrare recomandate, o supradoză din produsul medicinal veterinar imunologic, constând în mod normal în 10 doze, cu excepția cazului în care se justifică selectarea celei mai sensibile dintre mai multe căi de administrare similare. În cazul produselor medicinale veterinare imunologice administrate prin injectare, dozele, calea sau căile și metoda sau metodele de administrare se aleg avându-se în vedere volumul maxim care poate fi administrat în oricare dintre zonele de injectare.

Animalele sunt ținute sub observație și examinate zilnic timp de cel puțin 14 zile după administrare, în vederea depistării semnelor unor reacții sistemice și locale. Se înregistrează alte criterii, cum ar fi temperatura rectală și măsurători ale performanței.

După caz, respectivele studii includ examinări detaliate macroscopice și microscopice *post mortem* ale zonei de injectare, în cazul în care aceste examinări nu au fost efectuate în temeiul punctului 1.

3. Siguranța administrării repetate a unei doze unice

În cazul produselor medicinale veterinare imunologice care trebuie administrate de mai multe ori în cadrul unei scheme de administrare primare, este necesară efectuarea unui studiu privind administrarea repetată a unei doze unice, în vederea detectării unor eventualele efecte nocive determinate de o astfel de administrare.

Testul se efectuează pe cele mai sensibile categorii ale speciilor-țintă (cum ar fi anumite rase sau grupe de vârstă), pe fiecare cale de administrare recomandată și prin fiecare metodă de administrare recomandată.

Numărul de administrări nu trebuie să fie mai mic decât numărul maxim recomandat; în cazul vaccinurilor, se ține cont de numărul de administrări pentru vaccinarea primară și prima revaccinare.

Intervalul dintre administrări poate fi mai scurt decât cel precizat în rezumatul caracteristicilor produsului. Intervalul ales trebuie justificat în ceea ce privește condițiile de utilizare propuse.

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

4. Examinarea performanței reproductive

Se are în vedere examinarea performanței reproductive dacă produsul medicinal veterinar imunologic este destinat utilizării sau poate fi utilizat la animale gestante sau păsări ouătoare și dacă datele sugerează că materialul de start din care este derivat produsul ar putea constitui un posibil factor de risc.

Performanța reproductivă a masculilor și a femelelor negestante și gestante se studiază pentru doza recomandată și utilizându-se calea și metoda cea mai sensibilă de administrare.

Pentru produsele medicinale veterinare imunologice care sunt recomandate pentru utilizarea la animalele gestante, examinarea performanței reproductive trebuie să abordeze siguranța administrării pe toată perioada de gestație sau în timpul perioadei specifice de gestație, ținând cont de utilizarea preconizată a produsului.

Perioada de observație se extinde la fătare pentru investigarea posibilelor efecte nocive asupra descendenților, inclusiv a efectelor teratogene și abortive.

Respectivele studii pot face parte din studiile vizând siguranța menționate la punctele 1, 2 și 3 sau din trialurile efectuate în teren menționate în secțiunea IIIb.3C.

5. Examinarea funcțiilor imunologice

Dacă produsul medicinal veterinar imunologic ar putea avea efecte nocive asupra răspunsului imun al animalului vaccinat sau al descendenților acestuia, se efectuează teste adecvate ale funcției imunologice.

6. Cerințe speciale pentru vaccinurile vii

1. Răspândirea tulpinii vaccinale

Se studiază răspândirea tulpinii vaccinale de la animalele-țintă vaccinate la animalele-țintă nevaccinate, utilizându-se calea de administrare recomandată cea mai susceptibilă să cauzeze răspândirea. În plus, ar putea fi necesară studierea răspândirii la alte specii de animale decât speciile-țintă, care ar putea fi extrem de sensibile la tulpina dintr-un vaccin cu microorganism viu. Se furnizează o evaluare a numărului de pasaje de la un animal la altul care ar putea avea loc în condiții de utilizare normale, precum și a consecințelor potențiale.

2. Diseminarea în animalul vaccinat

Pentru detectarea prezenței microorganismului, se testează, după caz, fecalele, urina, laptele, ouăle și secrețiile orale, nazale și de altă natură. În plus, ar putea fi necesare studii cu privire la diseminarea tulpinii vaccinale în corp, acordându-se o atenție deosebită zonelor de predilecție pentru replicarea organismului. În cazul vaccinurilor vii pentru zoonoze în sensul Directivei 2003/99/CE a Parlamentului European și a Consiliului care trebuie utilizate la animalele de la care se obțin produse alimentare, respectivele studii trebuie să țină cont îndeosebi de persistența microorganismului în zona de injectare.

3. Creșterea virulenței

Creșterea virulenței sau reversia la virulență se cercetează pe microorganismul matcă. În cazul în care microorganismul matcă nu este disponibil într-o cantitate suficientă, se examinează microorganismul cu cel mai mic număr de pasaje care este utilizat pentru producție. Utilizarea unei alte opțiuni în materie de pasaje trebuie justificată. Vaccinarea inițială se efectuează utilizându-se calea și metoda de administrare cele mai susceptibile de a produce creșterea virulenței care indică reversia la virulență. Pasajele repetate se efectuează la animalele-țintă prin intermediul a cinci grupuri de animale, cu excepția cazului în care se justifică efectuarea mai multor pasaje sau în care microorganismul dispare mai devreme de la animalele testate. Dacă nu se constată o replicare adecvată a microorganismului, se efectuează cât mai multe pasaje posibil la specia sau la speciile-țintă.

4. Proprietățile biologice ale tulpinii vaccinale

Ar putea fi necesare alte teste pentru a se determina cu cea mai mare precizie posibilă proprietățile biologice intrinseci ale tulpinii vaccinale (de exemplu, neurotropismul).

Pentru vaccinurile care conțin unul sau mai multe organisme modificate genetic vii, în care produsul unei gene străine este încorporat în tulpină sub formă de proteină structurală, trebuie abordat riscul modificării tropismului sau a virulenței tulpinii și, dacă este necesar, se efectuează teste specifice.

5. Recombinarea sau rearanjarea genomică a tulpinilor
Se evaluează probabilitatea recombinării sau a rearanjării genomice cu tulpina din teren sau cu alte tulpini și se analizează consecințele unor astfel de evenimente.
7. Siguranța utilizatorului
În această secțiune se includ o analiză a efectelor constatate în părțile IIIb.3A-IIIb.3B și o corelare a efectelor respective cu tipul și gradul de expunere a omului la produs, în vederea formulării unor avertismente adecvate adresate utilizatorilor și a altor măsuri de gestionare a riscurilor.
Siguranța utilizatorului se abordează în conformitate cu ghidurile relevante publicate de agenție.
8. Interacțiuni
În cazul în care în rezumatul caracteristicilor produsului figurează o declarație de compatibilitate cu alte produse medicinale veterinare, se examinează siguranța asocierii cu acestea. Se descriu toate interacțiunile cunoscute cu alte produse medicinale veterinare.

IIIb.3C. **Trialuri clinice**

Exceptând situațiile deosebite care necesită justificare, rezultatele studiilor preclinice se completează cu date obținute în urma trialurilor clinice, fiind utilizate loturi reprezentative pentru procesul de fabricație descris în cererea de acordare a autorizației de comercializare. Atât siguranța, cât și eficacitatea se pot investiga în cadrul aceluiași trialuri clinice.

IIIb.3D. **Evaluarea riscurilor pentru mediu**

1. Se efectuează o evaluare a riscurilor pentru mediu pentru a se estima potențialele efecte nocive pe care utilizarea produsului medicinal veterinar le-ar putea avea asupra mediului și pentru a se identifica riscurile unor astfel de efecte. De asemenea, în evaluare se identifică orice măsură de precauție care poate fi necesară în vederea reducerii riscurilor.
2. Evaluarea se desfășoară în două etape. Prima etapă a evaluării se efectuează întotdeauna. Detaliile evaluării se furnizează în conformitate cu ghidurile publicate de agenție. Se indică expunerea potențială a mediului la produs și nivelul de risc asociat unei asemenea expuneri, luându-se în considerare, în special, următoarele elemente:
 - (a) specia sau speciile-țintă de animale și utilizările propuse;
 - (b) calea și metoda de administrare, în special măsura în care se preconizează că produsul va pătrunde direct în sistemul de mediu;
 - (c) posibila excreție sau secreție de către animalele tratate a produsului și a substanțelor sale active în mediu și persistența în aceste excremente sau secreții;
 - (d) eliminarea produsului medicinal neutilizat sau a deșeurilor acestuia.
3. În cazul tulpinilor vii din vaccin care pot fi zoonotice, se evaluează riscul pentru oameni.
4. În cazul în care concluziile primei etape indică un risc potențial relevant pentru mediu din partea produsului, solicitantul trece la a doua etapă și evaluează riscul sau riscurile potențiale pe care produsul medicinal veterinar le poate avea pentru mediu. Dacă este necesar, se realizează studii suplimentare privind impactul produsului (pentru sol, apă, aer, sisteme acvatică, organisme nevizate).
5. Pentru vaccinurile pe bază de ADN, preocupări specifice în materie de siguranță sunt riscul potențial de migrare a ADN-ului în țesuturile gonadale și potențialul transfer de ADN în celulele germinale ale masculilor și femelelor vaccinate și, prin urmare, transmiterea potențială la descendenți. Solicitantul trebuie să evalueze și să analizeze riscurile potențiale pe care astfel de produse medicinale veterinare imunologice le-ar putea avea asupra sănătății umane și asupra mediului (inclusiv asupra plantelor și animalelor). Dacă sunt identificate unul sau mai multe riscuri potențiale, se efectuează investigații privind impactul vaccinului, în funcție de utilizarea acestuia la animalele de companie sau la animalele de la care se obțin produse alimentare, pentru a se furniza informații despre acest aspect.

IIIb.3E. Evaluarea necesară în cazul produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic sau care constau în astfel de organisme

1. În cazul produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic (OMG) sau care constau în astfel de organisme, la cerere se anexează și documentele prevăzute la articolul 2 și în partea C din Directiva 2001/18/CE și în ghidurile specifice care abordează OMG-urile.
2. Efectele adverse potențiale asupra sănătății umane și asupra mediului, care se pot produce prin transferul de gene de la OMG-uri la alte organisme sau care pot rezulta din modificări genetice, se evaluează cu precizie pentru fiecare caz în parte. O astfel de evaluare a riscurilor pentru mediu are ca obiectiv identificarea și evaluarea efectelor adverse potențiale directe și indirecte, imediate sau târzii ale OMG-urilor asupra sănătății umane și asupra mediului (inclusiv asupra plantelor și animalelor) și se efectuează în conformitate cu principiile din anexa II la Directiva 2001/18/CE.

IIIb.3F. Testele vizând reziduurile care trebuie incluse în studiile preclinice

1. Pentru produsele medicinale veterinare imunologice, în mod normal nu este necesar să se realizeze studii vizând reziduurile.
2. Dacă la fabricarea produselor medicinale veterinare imunologice destinate animalelor de la care se obțin produse alimentare se utilizează antibiotice, adjuvanți, conservanți sau orice alt excipient și/sau dacă acestea se includ în formularea finală, se iau în considerare posibilitatea expunerii consumatorilor la reziduuri în produsele alimentare derivate din animale tratate și respectarea legislației privind LMR. Se abordează implicațiile pe care le are prezența potențială a acestor substanțe în produsul finit asupra siguranței consumatorului.
3. În cazul vaccinurilor vii pentru boli zoonotice, pe lângă studiile de diseminare, poate fi necesară determinarea organismelor reziduale vaccinale în zona de injectare. Dacă este necesar, se investighează efectele unor astfel de reziduuri.
4. Se face o propunere pentru o perioadă de așteptare, iar caracterul adecvat al acesteia se analizează în relație cu eventualele studii referitoare la reziduuri care au fost efectuate.

IIIb.4. Partea 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice)**IIIb.4A. Cerințe generale**

1. Trebuie respectate următoarele cerințe generale:
 - (a) studiile de eficacitate trebuie să respecte cerințele generale din Farmacopeea Europeană. Abaterile trebuie justificate.
 - (b) parametrul principal pe care se bazează determinarea eficacității trebuie definit de către investigator la momentul conceperii studiului și nu trebuie modificat după finalizarea studiului;
 - (c) analiza statistică planificată se descrie în detaliu în protocoalele de studiu;
 - (d) alegerea antigenelor sau a tulpinilor vaccinale trebuie justificată pe baza datelor epizootice;
 - (e) trialurile vizând eficacitatea efectuate în laborator trebuie să fie trialuri controlate, incluzând-se animale de control netratate, cu excepția cazului în care acest lucru nu se justifică din motive de bunăstare a animalelor și în care eficacitatea se poate demonstra prin alte metode.
2. În general, studiile preclinice trebuie să fie confirmate prin trialuri clinice efectuate în teren.

Când studiile preclinice confirmă pe deplin afirmațiile făcute în rezumatul caracteristicilor produsului, nu sunt necesare trialuri efectuate în teren.

Exceptând situațiile deosebite care necesită justificare, rezultatele studiilor preclinice se completează cu date obținute în urma trialurilor clinice, fiind utilizate loturi reprezentative pentru procesul de fabricație descris în cererea de acordare a autorizației de comercializare. Atât siguranța, cât și eficacitatea se pot investiga în cadrul acelorași trialuri clinice.

3. Toate trialurile se descriu suficient de detaliat, astfel încât să poată fi evaluate corespunzător de către autoritățile competente. Se demonstrează validitatea tuturor tehnicilor utilizate în trial.
4. Se raportează toate rezultatele obținute, indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nefavorabile:
 - (a) Eficacitatea unui produs medicinal veterinar imunologic se demonstrează pentru fiecare categorie din speciile-țintă de animale la care este recomandată utilizarea produsului, pentru fiecare dintre căile și metodele de administrare recomandate și utilizându-se schema de administrare propusă. Exceptând situațiile deosebite care necesită justificare, începutul și durata imunității se stabilesc și se susțin cu datele obținute în cadrul trialurilor clinice.
 - (b) Se evaluează în mod adecvat, dacă este necesar, influența anticorpilor maternali dobândiți pasiv asupra eficacității vaccinurilor atunci când acestea sunt administrate animalelor la o vârstă când este încă prezentă imunitatea dobândită de la mamă.
 - (c) Se demonstrează eficacitatea fiecăreia dintre componentele produselor medicinale veterinare imunologice multivalente și combinate. În cazul în care se recomandă ca produsul să fie administrat în combinație cu un alt produs medicinal veterinar sau simultan cu acesta, eficacitatea asocierii se demonstrează prin intermediul unor studii adecvate. Se descriu toate interacțiunile cunoscute cu orice alt produs medicinal veterinar.
 - (d) Ori de câte ori un produs face parte dintr-un regim de vaccinare recomandat de solicitant, se demonstrează efectul inițiator sau amplificator al produsului medicinal veterinar imunologic sau contribuția acestuia la eficacitatea regimului în ansamblu.
 - (e) Doza care trebuie utilizată reprezintă cantitatea de produs recomandată pentru utilizare, iar lotul utilizat pentru testul de eficacitate este selectat dintr-un lot sau din loturi produse în conformitate cu procesul de fabricație descris în partea 2 a cererii.
 - (f) În cazul produselor medicinale veterinare imunologice pentru diagnostic administrate animalelor, solicitantul indică modul în care trebuie interpretate reacțiile la produsul medicinal.
 - (g) Pentru vaccinurile destinate diferențierii între animalele vaccinate și cele infectate (vaccinuri marker), în cazul în care declarație referitoare la eficacitate se bazează pe teste de diagnostic *in vitro*, se furnizează suficiente date privind testele de diagnostic pentru a se permite evaluarea adecvată a afirmațiilor privind proprietățile markerului.

IIIb.4B. Studiile preclinice

1. În principiu, eficacitatea se demonstrează în condiții de laborator bine controlate, printr-un test de provocare după administrarea produsului medicinal veterinar imunologic la animalul-țintă, în condițiile recomandate de utilizare. În măsura posibilităților, condițiile în care este efectuat testul de provocare trebuie să reflecte condițiile naturale ale infectării. Se furnizează detalii privind tulpina utilizată pentru testul de provocare, precum și privind relevanța acesteia.
2. În cazul vaccinurilor vii, produsul utilizat pentru testarea eficacității este preluat dintr-un lot sau din loturi cu titru sau potență minime. În cazul altor produse, se utilizează un produs din loturile care au conținutul activ minim sau potența minimă preconizate la finalul termenului de valabilitate, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.
3. Dacă este posibil, se specifică și se documentează mecanismul imunitar (mediat celular/umoral, clase particulare/generale de imunoglobulină) declanșat după administrarea produsului medicinal veterinar imunologic la animalele-țintă, pe calea recomandată de administrare.
4. Pentru toate studiile preclinice se prezintă următoarele:
 - (a) un rezumat;
 - (b) o declarație de conformitate cu bunele practici de laborator în cazul studiilor preclinice, dacă este cazul;
 - (c) numele organismului care a efectuat studiile;

- (d) un protocol experimental detaliat care cuprinde o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate, detalii privind, de exemplu, specia sau rasa animalelor, categoriile de animale, locul în care acestea au fost obținute, identificarea și numărul lor, condițiile în care au fost adăpostite și hrănite (precizându-se, printre altele, dacă nu au prezentat agenții patogeni specificați și/sau anticorpii specificați, natura și cantitatea oricăror aditivi din hrana animalelor), doza, calea, programul și datele administrării, o descriere și o justificare a metodelor statistice utilizate;
- (e) în cazul animalelor de control, dacă acestora li s-a administrat un placebo sau nu li s-a administrat niciun tratament;
- (f) pentru animalele tratate și, în cazul în care este adecvat, dacă acestora li s-a administrat produsul testat sau un alt produs autorizat în Uniune;
- (g) toate observațiile generale și individuale și rezultatele obținute (cu valori medii și abateri standard), indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nefavorabile. Datele se descriu suficient de detaliat, pentru a se permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor. Datele individuale se prezintă sub formă de tabel. Pentru explicații și ilustrare, rezultatele pot fi însoțite de reproduceri ale înregistrărilor, fotomicrografii etc.;
- (h) natura, frecvența și durata reacțiilor adverse observate;
- (i) numărul de animale retrase prematur din studii și motivele acestei retrageri;
- (j) o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare, precum și a variabilității datelor;
- (k) apariția și evoluția eventualelor boli intercurrente;
- (l) toate detaliile privind produsele medicinale veterinare (altele decât cele care fac obiectul studiului) a căror administrare a fost necesară pe parcursul studiului;
- (m) alte eventuale observații și abateri de la protocol și impactul posibil asupra rezultatelor;
- (n) o analiză obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului medicinal.

IIIb.4C. **Trialuri clinice**

1. Exceptând situațiile deosebite care necesită justificare, rezultatele studiilor preclinice se completează cu date obținute în urma trialurilor în teren, fiind utilizate loturi reprezentative pentru procesul de fabricație descris în cererea de acordare a autorizației de comercializare. Atât siguranța, cât și eficacitatea se pot investiga în cadrul aceluiași trial efectuat în teren.
2. Dacă studiile preclinice nu pot demonstra eficacitatea, poate fi acceptată realizarea exclusiv a trialurilor efectuate în teren.
3. Informațiile privind trialurile efectuate în teren trebuie să fie suficient de detaliate pentru a permite o apreciere obiectivă. Ele includ următoarele date:
 - (a) un rezumat;
 - (b) o declarație de conformitate cu bunele practici clinice;
 - (c) numele, adresa, funcția și calificările expertului responsabil;
 - (d) locul și data administrării, codul de identificare care poate fi asociat numelui și adresei proprietarului animalului sau al animalelor;
 - (e) detalii privind protocolul trialului, care cuprinde o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate, detalii privind, de exemplu, calea și metoda de administrare, programul de administrare, doza, categoriile de animale, durata observării, răspunsul serologic și alte investigații efectuate pe animale după administrare;
 - (f) în cazul animalelor de control, dacă acestora li s-a administrat placebo, li s-a administrat un produs concurent sau nu li s-a administrat niciun tratament;
 - (g) identificarea animalelor tratate și de control (colectivă sau individuală, după caz), cum ar fi în funcție de specie, rasă, vârstă, greutate, sex, stare fiziologică;

- (h) o scurtă descriere a metodei de creștere și hrănire, precizându-se natura și cantitatea tuturor aditivilor din hrana animalelor;
- (i) toate informațiile referitoare la observații, performanțe și rezultate (cu valori medii și abateri standard); când se realizează teste și măsurători pe animale separate, se indică date individuale;
- (j) o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare, precum și a variabilității datelor;
- (k) toate observațiile și rezultatele trialurilor, indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nefavorabile, indicându-se integral observațiile și rezultatele testelor obiective de activitate necesare pentru evaluarea produsului; se specifică tehnicile utilizate și se explică semnificația eventualelor discrepanțe dintre rezultate;
- (l) efectele asupra performanței animalelor;
- (m) numărul de animale retrase prematur din trialuri și motivele acestei retrageri;
- (n) natura, frecvența și durata reacțiilor adverse observate;
- (o) apariția și evoluția eventualelor boli intercurrente;
- (p) toate detaliile privind produsele medicinale veterinare (altele decât produsul care face obiectul studiului) care au fost administrate fie înainte de produsul testat sau odată cu acesta, fie pe parcursul perioadei de observare; detalii privind interacțiunile observate;
- (q) alte eventuale observații și abateri de la protocol și impactul posibil asupra rezultatelor;
- (r) o analiză obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului medicinal.

SECȚIUNEA IV

CERINȚE PRIVIND CERERI SPECIFICE DE ACORDARE A UNEI AUTORIZAȚII DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

IV.1. Cererile vizând produse medicinale veterinare generice

IV.1.1. Cererile transmise în temeiul articolului 18 (produse medicinale veterinare generice) conțin datele menționate în secțiunea II părțile 1 și 2 din prezenta anexă. Dacă este necesar, se include o evaluare a riscurilor de mediu, în temeiul articolului 18 alineatul (7). În plus, în dosar se includ date care să demonstreze că produsul are aceeași compoziție calitativă și cantitativă de substanțe active și aceeași formă farmaceutică ca produsul medicinal de referință; precum și date care să demonstreze bioechivalența cu produsul medicinal de referință sau o justificare a motivului pentru care nu au fost efectuate astfel de studii, împreună cu trimiteri la ghidurile consacrate. Toate formele farmaceutice orale cu eliberare imediată sunt considerate a fi aceeași formă farmaceutică.

Pentru produsele medicinale veterinare biologice (inclusiv imunologice), abordarea generică standard nu este, în principiu, considerată adecvată, fiind necesar să se urmeze o abordare hibridă (a se vedea partea IV.2.).

IV.1.2. Pentru produsele medicinale veterinare generice, rapoartele critice ale experților cu privire la siguranță și eficacitate se axează îndeosebi pe următoarele elemente:

- (a) motivele pentru care se declară bioechivalența;
- (b) un sumar al impurităților prezente în loturile de substanță sau de substanțe active, precum și al impurităților din produsul medicinal finit (și, după caz, al produselor de degradare rezultate în timpul depozitării) alături de o evaluare a respectivelor impurități;
- (c) o evaluare a studiilor de bioechivalență sau alte informații care pot confirma bioechivalența declarată, în conformitate cu ghidul relevant publicat de agenție;
- (d) eventuale date suplimentare care demonstrează echivalența proprietăților de siguranță și eficacitate ale diferitelor săruri, esteri sau derivați ai unei substanțe active autorizate;

- (e) o revizuire a evaluării riscurilor pentru siguranța utilizatorului, cu accent pe diferențele dintre produsele medicinale veterinare generice și cele de referință (de exemplu, excipienții din compoziție);
- (f) o revizuire a evaluării riscurilor pentru mediu, dacă este relevant.

IV.1.3. În cazul cererii referitoare la un produs medicinal veterinar generic care conține o substanță antimicrobiană, se furnizează informații despre nivelul de rezistență, astfel cum este cunoscut din datele bibliografice.

IV.1.4. În cazul cererii referitoare la un produs medicinal veterinar generic care conține o substanță antiparazitară, se furnizează informații despre nivelul de rezistență, astfel cum este cunoscut din datele bibliografice.

IV.1.5. Pentru produsele medicinale veterinare generice destinate administrării pe cale intramusculară, subcutanată sau transdermică, se furnizează următoarele date suplimentare:

- (a) dovezi din care să reiasă că eliminarea reziduurilor de la locul de administrare este echivalentă sau diferită care pot fi susținute de studii adecvate privind eliminarea reziduurilor;
- (b) dovezi din care să reiasă toleranța la locul de administrare, care pot fi susținute de studii adecvate privind toleranța animalului-țintă.

IV.2. **Cererile vizând produse medicinale veterinare hibride**

IV.2.1. Cererile transmise în temeiul articolului 19 (produse medicinale veterinare hibride) se referă la produse medicinale veterinare care sunt similare cu un produs medicinal veterinar de referință, dar care nu îndeplinesc condițiile din definiția produsului medicinal veterinar generic.

IV.2.2. Pentru astfel de cereri se furnizează următoarele informații:

- (a) toate datele menționate în părțile 1 și 2 ale secțiunii II sau III, după caz, din prezenta anexă;
- (b) pentru părțile 3 și 4 din dosar, cererile privind produse hibride se pot baza, parțial, pe rezultatele studiilor preclinice și ale trialurilor clinice corespunzătoare vizând siguranța și reziduurile care au fost efectuate pentru un produs medicinal veterinar de referință deja autorizat și, parțial, pe date noi. Datele noi includ o evaluare a riscurilor pentru siguranța utilizatorilor și o evaluare a riscurilor pentru mediu în conformitate cu articolul 18 alineatul (7), dacă este cazul. În plus, pentru produsele relevante (de exemplu, antimicrobiene și antiparazitare) trebuie abordat riscul apariției rezistenței, dacă este cazul.

IV.2.3. În cazul produselor medicinale veterinare biologice (inclusiv imunologice), se pune la dispoziție o revizuire cuprinzătoare a comparabilității, vizând calitatea, siguranța și eficacitatea.

IV.2.4. În cazul în care se face trimitere la date provenind de la un alt produs medicinal veterinar autorizat, se furnizează o justificare pentru utilizare și relevanța respectivelor date pentru noul produs.

IV.2.5. Gradul de detaliere a noilor date necesare pentru confirmarea siguranței și a eficacității depinde de caracteristicile specifice ale noului produs individual și de diferențele dintre acesta și produsul medicinal veterinar de referință, urmând a fi stabilit pentru fiecare caz în parte. Pentru noul produs se prezintă date preclinice și clinice noi cu privire la toate aspectele care nu sunt confirmate de datele existente pentru produsul medicinal veterinar de referință.

IV.2.6. Dacă se efectuează studii noi pe loturi ale unui produs medicinal veterinar de referință autorizat într-o țară terță, solicitantul demonstrează că produsul medicinal veterinar de referință a fost autorizat în conformitate cu cerințe echivalente celor stabilite în Uniune și că acestea se aseamănă atât de mult încât se pot substitui reciproc în studiile preclinice sau în trialurile clinice.

IV.3. Cererile vizând produse medicinale veterinare în combinație

IV.3.1. O cerere pentru un produs conținând o combinație fixă de substanțe active individuale, care au făcut deja obiectul unei autorizații de comercializare pentru un produs medicinal veterinar în SEE, se depune în temeiul articolului 20.

Cererea pentru un produs în combinație fixă, care conține cel puțin o substanță activă nouă care nu a fost autorizată încă pentru un produs medicinal veterinar în SEE, se depune în temeiul articolului 8.

IV.3.2. Pentru cererile transmise în temeiul articolului 20 se depune un dosar complet care conține părțile 1, 2, 3 și 4.

IV.3.3. Se furnizează o justificare științifică solidă, bazată pe principii terapeutice valabile pentru combinația de substanțe active, inclusiv date clinice care să demonstreze necesitatea și contribuția tuturor substanțelor active la momentul tratamentului.

IV.3.4. În general, se furnizează toate datele privind siguranța și eficacitatea produsului în combinație fixă și nu sunt necesare datele privind siguranța și eficacitatea pentru substanțele active individuale, cu excepția cazului în care se urmărește clarificarea proprietăților farmacologice individuale ale acestora.

IV.3.5. Dacă solicitantul are la dispoziție datele privind siguranța și eficacitatea unei substanțe active individuale cunoscute, într-o formă suficient de detaliată, s-ar putea furniza respectivele date, pentru a se elimina necesitatea unor studii pentru combinația fixă sau pentru a se prezenta informații relevante. În acest caz, trebuie investigată, de asemenea, posibila interacțiune dintre substanțele active.

IV.3.6. Evaluarea siguranței utilizatorilor, evaluarea riscurilor pentru mediu, studiile privind eliminarea reziduurilor și studiile clinice se efectuează cu produsul în combinație fixă.

IV.3.7. Se furnizează un studiu privind siguranța animalelor-țintă cu formularea finală, cu excepția cazului în care omiterea unui astfel de studiu este justificată.

IV.4. Cererile bazate pe consimțământul informat

IV.4.1. Cererile transmise în temeiul articolului 21 se referă la produse ale căror compoziție, formă farmaceutică și proces de fabricație sunt identice (inclusiv materii prime și materiale de start, parametri ai proceselor și locuri de fabricație) cu cele ale produselor medicinale veterinare deja autorizate.

IV.4.2. Dosarul pentru astfel de cereri cuprinde doar datele pentru părțile 1A și 1B, conform descrierii din anexa I (punctele 1-6.4), cu condiția ca deținătorul autorizației de comercializare a produsului medicinal veterinar deja autorizat să își fi dat acordul scris pentru efectuarea de trimiteri la conținutul părților 1C, 2, 3 și 4 din dosarul produsului respectiv. În cazul respectiv, nu este necesar nici să se prezinte rapoarte critice ale experților privind calitatea, siguranța și eficacitatea. Solicitantul transmite dovada consimțământului scris odată cu cererea sa.

IV.5. Cererile bazate pe date bibliografice

IV.5.1. Pentru produsele medicinale veterinare a căror substanță activă sau ale căror substanțe active au o utilizare consacrată în domeniul veterinar, astfel cum se menționează la articolul 22, o eficacitate recunoscută și un nivel acceptabil de siguranță, se aplică cerințele specifice prezentate în continuare.

IV.5.2. Se depune un dosar complet (care conține părțile 1, 2, 3 și 4). Solicitantul prezintă părțile 1 și 2 descrise în prezenta anexă. Pentru părțile 3 și 4, se prezintă o bibliografie științifică detaliată, împreună cu informații care demonstrează corelația adecvată dintre referințele bibliografice și produsul medicinal veterinar, în vederea abordării siguranței și a eficacității. Poate fi necesar ca datele bibliografice să fie completate cu o anumită documentație specifică produsului, de exemplu, evaluări privind siguranța utilizatorului și ale riscurilor pentru mediu sau date provenite din studiul vizând reziduurile în vederea justificării eventualei sau eventualelor perioade de așteptare propuse.

IV.5.3. Pentru demonstrarea utilizării consacrate în domeniul veterinar se aplică normele specifice stabilite în părțile IV.5.3.1-IV.5.3.12.

- IV.5.3.1. Factorii care trebuie luați în considerare pentru a stabili utilizarea consacrată în domeniul veterinar a constituenților produselor medicinale veterinare sunt următorii:
- (a) perioada în care s-a utilizat cu regularitate o substanță activă la speciile-țintă pe baza căii de administrare și a posologiei propuse;
 - (b) aspectele cantitative ale utilizării substanței sau substanțelor active, luându-se în considerare măsura în care substanța sau substanțele au fost utilizate în practică și gradul de utilizare pe criterii geografice;
 - (c) gradul de interes științific față de utilizarea substanței sau substanțelor active (reflectat în literatura științifică de specialitate publicată);
 - (d) coerența evaluărilor științifice.
- IV.5.3.2. Este posibil să fie necesare perioade diferite de timp pentru stabilirea «utilizării consacrate» pentru diferite substanțe active. În orice caz, perioada necesară pentru stabilirea «utilizării consacrate» a constituentului unui produs medicinal nu poate fi mai mică de 10 ani începând de la data primei utilizări sistematice și documentate a substanței în cauză ca produs medicinal veterinar în Uniune.
- IV.5.3.3. Utilizarea în domeniul veterinar nu înseamnă exclusiv utilizarea ca produs medicinal veterinar autorizat. Utilizare consacrată în domeniul veterinar se referă la utilizarea la specii-țintă într-un scop terapeutic specific.
- IV.5.3.4. Dacă o substanță cu o utilizare consacrată este propusă pentru indicații terapeutice complet noi, nu este posibil să se facă referire doar la o utilizare consacrată în domeniul veterinar. Se furnizează date suplimentare privind noua indicație terapeutică, împreună cu teste adecvate privind siguranța și reziduurile, precum și date preclinice și clinice și, în acest caz, nu se pot transmite cereri întemeiate pe articolul 21.
- IV.5.3.5. Documentația publicată care este furnizată de solicitant trebuie să se afle gratuit la dispoziția publicului și să fi fost publicată de o sursă de încredere, de preferință validată de comunitatea științifică.
- IV.5.3.6. Documentația trebuie să conțină suficiente detalii pentru a permite o evaluare independentă.
- IV.5.3.7. Documentația trebuie să acopere toate aspectele privind evaluarea siguranței și/sau a eficacității produsului pentru indicația propusă la specia sau speciile-țintă în cazul utilizării căii de administrare și a posologiei propuse. Ea trebuie să cuprindă o imagine de ansamblu a literaturii de specialitate relevante sau să facă trimitere la aceasta, luând în considerare studiile realizate înainte și după comercializare, precum și literatura științifică publicată referitoare la experimentele realizate sub forma unor studii epidemiologice și, în special, a unor studii epidemiologice comparative.
- IV.5.3.8. Se comunică toată documentația, atât cea favorabilă, cât și cea nefavorabilă. În ceea ce privește dispozițiile referitoare la utilizarea veterinară consacrată, este în special necesar să se clarifice faptul că și referirile bibliografice la alte surse de dovezi (studii realizate după comercializare, studii epidemiologice etc.), nu doar datele referitoare la teste și trialuri, pot servi ca dovadă valabilă a siguranței și eficacității unui produs, în cazul în care solicitantul explică și justifică într-un mod satisfăcător utilizarea respectivelor surse de dovezi.
- IV.5.3.9. Rapoartele de evaluare publice sau rezumatele întocmite în urma unei cereri de acces public la informații de interes public nu pot fi considerate surse suficiente de informații, cu excepția raportului de evaluare publicat de către agenție în urma evaluării unei cereri de stabilire a limitelor maxime ale reziduurilor, care poate fi folosit într-o manieră corespunzătoare ca documentație, în special pentru testele vizând siguranța.
- IV.5.3.10. Trebuie să se acorde o atenție deosebită informațiilor care lipsesc și să se justifice de ce se poate demonstra un nivel acceptabil de siguranță și/sau eficacitate, deși lipsesc anumite informații.
- IV.5.3.11. Rapoartele critice ale experților referitoare la siguranță și eficacitate trebuie să explice relevanța datelor prezentate, care se referă la un produs diferit de produsul destinat comercializării. Trebuie să se stabilească dacă produsul studiat în bibliografie poate fi considerat asociat în mod satisfăcător sau științific cu produsul pentru care s-a solicitat autorizația de comercializare, în pofida diferențelor existente.
- IV.5.3.12. Experiența înregistrată după comercializare în cazul altor produse care conțin aceiași constituenți are o importanță deosebită, iar solicitantul trebuie să acorde o atenție specială acestui subiect.

IV.6. Cererile pentru piețe limitate

- IV.6.1. O autorizație de comercializare poate fi acordată pentru o piață limitată în absența unor date cuprinzătoare privind siguranța și/sau eficacitatea atunci când, astfel cum se prevede la articolul 23, solicitantul demonstrează că produsul este destinat utilizării pe o piață limitată și că beneficiul disponibilității noului produs depășește riscul asociat cu omiterea unora dintre datele de siguranță sau eficacitate prevăzute în prezenta anexă.
- IV.6.2. Pentru astfel de cereri, solicitantul prezintă părțile 1 și 2 descrise în prezenta anexă.
- IV.6.3. Pentru părțile 3 și 4, se pot omite unele dintre datele în materie de siguranță sau de eficacitate prevăzute în prezenta anexă. În ceea ce privește amplasarea datelor de siguranță și eficacitate care pot fi omise, se ține cont de ghidul relevant publicat de agenție.

IV.7. Cererile vizând circumstanțe excepționale

- IV.7.1. În circumstanțe excepționale legate de sănătatea animală sau de sănătatea publică, pentru un produs medicinal veterinar se poate acorda o autorizație de comercializare în temeiul articolului 25, sub rezerva anumitor obligații, condiții și/sau restricții specifice.
- IV.7.2. Pentru astfel de cereri, solicitantul trebuie să prezinte partea 1, astfel cum este descrisă în prezenta anexă, împreună cu o justificare a motivului pentru care beneficiul generat de disponibilitatea imediată pe piață a produsului medicinal veterinar în cauză depășește riscul inerent faptului că nu au fost furnizate anumite documente privind calitatea, siguranța sau eficacitatea.
- IV.7.3. Pentru părțile 2, 3 și 4, se pot omite unele dintre datele de calitate, siguranță sau eficacitate prevăzute în prezenta anexă dacă solicitantul justifică faptul că datele respective nu pot fi furnizate la momentul transmiterii. Pentru identificarea cerințelor esențiale aplicabile tuturor cererilor se ține cont de ghidul relevant publicat de agenție.
- IV.7.4. În cadrul condițiilor pentru eliberarea autorizației de comercializare se poate prevedea efectuarea de studii după autorizare; astfel de studii se concep, se efectuează, se analizează și se prezintă în conformitate cu principiile generale pentru testele de calitate, siguranță și eficacitate stabilite în prezenta anexă și cu ghidurile relevante, aplicabile în aspectele care urmează să fie abordate în studiu.

SECȚIUNEA V

CERINȚE PRIVIND CERERILE DE ACORDARE A UNEI AUTORIZAȚII DE COMERCIALIZARE PENTRU ANUMITE PRODUSE MEDICINALE VETERINARE

Prezenta secțiune conține cerințele specifice pentru anumite produse medicinale veterinare identificate în funcție de natura substanțelor active pe care acestea le conțin.

V.1. Produsele medicinale veterinare reprezentând terapii noi

V.1.1. Cerințe generale

- V.1.1.1. În funcție de substanța activă și de modul de acțiune, un produs medicinal veterinar reprezentând o terapie nouă se poate încadra în oricare dintre cele trei categorii de produse:
- produse medicinale veterinare, altele decât produsele medicinale veterinare biologice;
 - produse medicinale veterinare biologice, altele decât produsele medicinale veterinare imunologice;
 - produse medicinale veterinare imunologice.
- V.1.1.2. În general, cererile de acordare a autorizației de comercializare pentru produsele medicinale veterinare reprezentând terapii noi, astfel cum sunt definite la articolul 4 alineatul (43), trebuie să respecte formatul și cerințele referitoare la date descrise în secțiunea II sau III a prezentei anexe, în funcție de categoria în care se încadrează terapia nouă. În mod normal, se depune un dosar complet care conține părțile 1, 2, 3 și 4, în conformitate cu cerințele descrise în secțiunea II sau III și cu orice ghid relevant publicat de agenție. În cazurile justificate se permit abateri de la cerințele din prezenta anexă. După caz și ținându-se seama de caracteristicile specifice ale produselor reprezentând terapii noi, cerințele suplimentare pot fi relevante pentru anumite tipuri de produse.

- V.1.1.3. Procesele de fabricație a produselor medicinale veterinare reprezentând terapii noi trebuie să respecte principiile bunelor practici de fabricație (BPF) adaptate, după caz, pentru a reflecta natura specifică a respectivelor produse. Se elaborează ghiduri specifice produselor medicinale veterinare reprezentând terapii noi, pentru a se reflecta în mod corespunzător natura deosebită a procesului lor de fabricație.
- V.1.1.4. În funcție de natura specifică a unui produs reprezentând o terapie nouă, utilizarea produsului poate fi asociată cu riscuri specifice. Respectivul riscuri sunt identificate cu ajutorul unei metodologii de determinare a profilului de risc, prin care se identifică riscurile inerente produsului specific și factorii de risc care contribuie la respectivele riscuri. În acest context, riscurile ar fi toate efectele nefavorabile potențiale care ar putea fi atribuite utilizării produsului reprezentând o terapie nouă și care sunt de interes pentru populația-țintă și/sau utilizator, consumator și/sau mediu. Analiza riscurilor poate acoperi întregul proces de dezvoltare. Printre factorii de risc care pot fi luați în considerare se numără originea materialului de start (celule etc.), modul de acțiune la animale (proliferarea, inițierea unui răspuns imun, permanența în corp etc.), nivelul de manipulare celulară (de exemplu, procesul de fabricație), combinarea substanței active cu molecule bioactive sau cu materiale structurale, gradul de competență de replicare a virusurilor sau microorganismelor utilizate *in vivo*, nivelul de integrare a secvențelor de acizi nucleici sau a genelor în genom, funcționalitatea pe termen lung, riscul de oncogenitate, efectele nespecifice și modul de administrare sau utilizare.
- V.1.1.5. Pe baza evaluării informațiilor privind riscurile identificate și factorii de risc identificați, se stabilește un profil specific al fiecărui risc individual asociat unui anumit produs, iar acest profil se poate utiliza pentru a se determina și a se justifica modul în care setul de date furnizat oferă asigurările necesare privind calitatea, siguranța și eficacitatea și este adecvat pentru fundamentarea unei cereri de acordare a unei autorizații de comercializare, în special pentru aspectele produselor reprezentând terapii noi care depășesc stadiul cunoștințelor actuale.
- V.1.1.6. Pentru a remedia deficitul de date sau incertitudinile la momentul autorizării produsului, se poate lua în considerare, de la caz la caz, punerea în aplicare a unor măsuri sau efectuarea unor studii după autorizare. Pentru detectarea semnelor timpurii sau târzii ale unor reacții adverse, pentru prevenirea consecințelor clinice ale acestor reacții și pentru asigurarea unui tratament în timp util și pentru obținerea de informații cu privire la siguranța și eficacitatea pe termen lung a produselor medicinale veterinare reprezentând terapii noi, măsurile avute în vedere pentru asigurarea unei astfel de monitorizări se detaliază într-un plan de gestionare a riscurilor.
- V.1.1.7. Pentru orice produs reprezentând o terapie nouă, în special pentru cele considerate aparținând unui domeniu emergent al medicinei veterinare, se recomandă solicitarea de consiliere din partea agenției în timp util, înainte de depunerea dosarului autorizației de comercializare, pentru a clasifica produsul, pentru a determina structura aplicabilă dosarului și pentru a primi informații relevante despre setul de date suplimentare care ar putea fi necesare pentru fundamentarea calității, a siguranței și a eficacității.
- V.1.2. **Cerințe în materie de calitate**
- V.1.2.1. În general, se prezintă descrierea compoziției, metoda de fabricație, uniformitatea producției, controalele materialelor de start, controalele aplicate pe parcursul procesului de fabricație, testarea produsului finit, inclusiv punerea în aplicare a unui test de activitate sau cuantificarea substanței active și datele de stabilitate.
- V.1.2.2. Cerințele în materie de date privind fabricarea și testarea produselor medicinale veterinare reprezentând terapii noi de origine biologică și clasificate ca produs biologic sau ca produs imunologic trebuie să fie în general conforme cu cele pentru produsele medicinale biologice sau imunologice (astfel cum sunt descrise în secțiunea III a prezentei anexe), inclusiv necesitatea unui test de potență relevant. Pot exista cazuri în care sunt aplicabile cerințe suplimentare, de exemplu, în cazul celulelor și al produselor genice vectoriale.
- V.1.2.3. În cazul produselor medicinale veterinare reprezentând terapii noi construite prin sinteză chimică, sunt aplicabile, în general, cerințele privind datele pentru produsele medicinale veterinare, altele decât produsele biologice (astfel cum sunt descrise în secțiunea II a prezentei anexe). Pot exista cazuri în care sunt aplicabile cerințe suplimentare, de exemplu, un test de potență relevant.

V.1.3. Cerințe în materie de siguranță

V.1.3.1. În funcție de natura produsului și de utilizarea preconizată a acestuia, ar putea fi relevante date suplimentare pentru evaluarea siguranței animalului-țintă, utilizatorului, consumatorului sau mediului, în conformitate cu o analiză a riscurilor în fiecare caz.

V.1.3.2. Atunci când animalul tratat ar putea deveni el însuși un organism modificat genetic, se iau în considerare cerințele Directivei 2001/18/CE. Deși Directiva 2001/18/CE se aplică produselor finite care conțin organisme modificate genetic, ea rămâne cel mai bun ghid tehnic disponibil în prezent pentru enumerarea datelor necesare. O problemă majoră este cu precădere rata de integrare a ADN-ului în celulele germinale (deci transmisibilitate la descendenți) sau transmiterea potențială a celulelor modificate genetic la descendenți. De asemenea, trebuie remarcat faptul că această problemă nu este complet aceeași atunci când se iau în considerare animalele de companie și animalele de la care se obțin produse alimentare (consumul uman de produse care conțin organisme modificate genetic).

V.1.3.3. Pentru substanțele destinate integrării în genom sau ingineriei genetice se efectuează teste adecvate, pentru a se evalua riscul modificărilor nespecifice și/sau al mutagenzei inserționale.

V.1.4. Cerințe în materie de eficacitate

V.1.4.1. Cerințele referitoare la datele privind eficacitatea diferă în primul rând în funcție de indicațiile prevăzute pentru utilizarea la speciile-țintă. În funcție de încadrarea în categoria produselor reprezentând terapii noi și de utilizarea preconizată la speciile-țintă, cerințele în materie de eficacitate stabilite în secțiunile II sau III pot fi aplicabile pentru un produs medicinal veterinar reprezentând terapii noi.

V.1.4.2. Indicațiile declarate trebuie să fie confirmate de date adecvate pentru specia sau speciile-țintă.

V.1.5. Cerințe specifice privind datele pentru anumite tipuri de produse reprezentând terapii noi**V.1.5.1. Principii**

V.1.5.1.1. Luând în considerare particularitățile produselor reprezentând terapii noi, pot fi adecvate cerințe specifice în completarea cerințelor standard pentru evaluarea calității, siguranței și eficacității.

V.1.5.1.2. Următoarele secțiuni evidențiază cerințele specifice care trebuie luate în considerare pentru un anumit tip de produse reprezentând terapii noi. Cerințele specifice stabilite pentru un anumit tip de produs reprezentând terapii noi reprezintă o listă neexhaustivă de cerințe pentru care poate fi necesară adaptarea la produsul specific în cauză, de la caz la caz și pe baza unei analize de risc.

V.1.5.1.3. În toate cazurile și în special pentru terapiile noi care sunt considerate că aparțin unui domeniu emergent al medicinei veterinare, solicitantii trebuie să ia în considerare nivelul actual de cunoștințe în domeniul medicinei veterinare și ghidurile științifice publicate de agenție și Comisie, în conformitate cu secțiunea I din prezenta anexă.

V.1.5.2. Produse medicinale veterinare reprezentând terapie genică

V.1.5.2.1. Produsele reprezentând terapie genică sunt produse medicinale veterinare biologice care conțin o substanță activă care conține un acid nucleic recombinant utilizat la animale sau administrat acestora în vederea reglării, reparării, înlocuirii, adăugării sau ștergerii unei secvențe genetice sau care constă într-un astfel de acid. Efectul terapeutic, profilactic sau de diagnostic al acestor produse este direct asociat cu secvența de acid nucleic recombinant pe care o conțin sau cu produsul expresiei genetice a acestei secvențe.

V.1.5.2.2. În plus față de cerințele privind datele prevăzute în secțiunile II sau III, se aplică următoarele cerințe:

- (a) se furnizează informații cu privire la toate materialele de start folosite la fabricarea substanței active, inclusiv produsele necesare pentru modificarea genetică a celulelor, după caz, și pentru cultivarea și conservarea ulterioară a celulelor modificate genetic, luându-se în considerare eventuala absență a etapelor de purificare;
- (b) pentru produsele care conțin un microorganism sau un virus, se furnizează date privind modificarea genetică, analiza secvențelor, atenuarea virulenței, tropismul pentru anumite țesuturi și tipuri de celule, dependența de ciclul celular a microorganismului sau virusului, patogenitatea și caracteristicile tulpinii parentale;

- (c) în secțiunile relevante din dosar se descriu impuritățile aferente procesului și impuritățile aferente produsului, cu accent special pe contaminanții virali cu competență de replicare dacă vectorul este conceput să nu dețină competență de replicare;
- (d) pentru plasmide, se realizează cuantificarea diferitelor forme de plasmidă pe toată perioada de valabilitate a produsului;
- (e) pentru celulele modificate genetic, se testează caracteristicile celulelor înainte și după modificarea genetică, precum și înainte și după orice procedură ulterioară de congelare/depozitare. Pentru celulele modificate genetic, pe lângă cerințele specifice produselor medicinale de terapie genică, se aplică și cerințele în materie de calitate vizând produsele medicinale reprezentând terapie celulară și produsele obținute prin inginerie tisulară;
- (f) este necesar să fie luate în considerare inserțiile neintenționate (care conduc, de exemplu, la tumori/cancer, disfuncții metabolice) și mutageneza inserțională și genotoxicitatea (inserarea elementelor genetice și expresia proteinelor modificatoare de ADN ca mediatori ai efectelor secundare genotoxice) la speciile-țintă;
- (g) se furnizează date din studii privind transmiterea pe linie germinală, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.

V.1.5.3. Produse medicinale veterinare reprezentând medicină regenerativă, inginerie tisulară și terapie celulară

V.1.5.3.1. Se consideră că produsele medicinale regenerative înglobează o gamă largă de produse și terapii al căror scop general este restabilirea funcțiilor. Respectivul produse medicinale cuprind terapii pe bază de celule, în care sunt incluse produse obținute prin inginerie tisulară.

V.1.5.3.2. Produsele medicinale veterinare bazate pe terapie celulară sunt produse medicinale veterinare biologice care conțin celule sau țesuturi sau constau în celule sau țesuturi care au fost supuse unei modificări substanțiale în ceea ce privește fie natura, fie funcția lor, astfel încât caracteristicile biologice, funcțiile fiziologice sau proprietățile structurale relevante pentru utilizarea clinică preconizată au fost modificate, sau în celulele sau țesuturi care nu sunt destinate a fi utilizate pentru aceeași funcție esențială la primitor și donator. Aceste produse sunt prezentate ca având proprietăți pentru animale sau ca fiind utilizate sau administrate la animale în vederea tratării, prevenirii sau diagnosticării unei boli prin acțiunea farmacologică, imunologică sau metabolică a celulelor sau țesuturilor lor sau pentru regenerarea, repararea sau înlocuirea unui țesut.

V.1.5.3.3. În plus față de cerințele privind datele prevăzute în secțiunile II sau III, se aplică următoarele cerințe:

- (a) se furnizează informații de sinteză privind obținerea și testarea țesutului și celulelor animale utilizate ca materiale de start. Dacă se utilizează celule sau țesuturi nesănătoase ca materiale de start, utilizarea lor trebuie justificată;
- (b) potențiala variabilitate introdusă prin țesuturile și celulele animale trebuie abordată ca parte a validării procesului de fabricație, a caracterizării substanței active și a produsului finit, a dezvoltării de analize, a stabilirii specificațiilor și stabilității;
- (c) pentru modificarea genetică a celulelor, se aplică cerințele tehnice specificate în cazul produselor reprezentând terapie genică;
- (d) se furnizează informații relevante cu privire la caracterizarea populației de celule sau a combinației de celule sub aspectul identității, al purității (de exemplu, agenți externi și contaminanți celulari), al viabilității, al potenței, al cariotipologiei, al oncogenității și al conformității cu utilizarea medicală preconizată. Trebuie să se demonstreze stabilitatea genetică a celulelor;
- (e) se investighează impactul și interacțiunile oricăror componente susceptibile de a interacționa (direct sau ca urmare a degradării sau a metabolismului) cu substanțele active;
- (f) În cazul în care o structură tridimensională face parte din funcția prevăzută, starea de diferențiere, organizarea structurală și funcțională a celulelor și, dacă este cazul, matricea extracelulară generată trebuie incluse în caracterizarea respectivelor produse pe bază de celule.

V.1.5.4. Produs medicinal veterinar conceput în mod special pentru fagoterapie

- V.1.5.4.1. Bacteriofagii sunt virusuri a căror proliferare depinde de gazdele bacteriene și care acționează extrem de specializat asupra anumitor tulpini bacteriene. Fagoterapia poate fi utilizată, de exemplu, ca alternativă la tratamentul cu antibiotice. În general, bacteriofagii constau într-un genom format din ADN sau ARN monocatenar sau dublu catenar și încapsulat de o capsidă proteică. Datorită diversității țintelor prevăzute pentru tratament și a specificității bacteriofagilor, va fi necesar ca tulpina de bacteriofag adecvată împotriva tulpinii bacteriene care cauzează boala să fie aleasă în fiecare caz în parte pentru focarul epidemic de boală individual.
- V.1.5.4.2. Calitatea și cantitatea bacteriofagilor care urmează să fie utilizați în produsul finit sunt în mod normal variabile. Prin urmare, o compoziție calitativă și cantitativă fixă a bacteriofagilor nu va fi ceva comun, deoarece fagii trebuie să fie adaptați în mod continuu. Conform acestui principiu, trebuie stabilit și menținut un stoc de tulpini de bacteriofagi (comparabil cu o abordare pentru tulpini multiple).
- V.1.5.4.3. Este de preferat ca bacteriofagii și bacteriile gazdă/băncile de celule matcă pentru fabricație să fie produse pe baza unui sistem de tulpină matcă. Se furnizează confirmarea că bacteriofagul utilizat are efect litic.
- V.1.5.4.4. Se demonstrează în cazul tuturor tulpinilor matcă absența genei sau a genelor de rezistență și absența genelor care codifică factorii de virulență.
- V.1.5.4.5. Indicația se referă la tratamentul profilactic, metafilactic și/sau terapeutic al uneia sau al mai multor infecții sau boli infecțioase specifice. Eficacitatea tratamentului este legată de activitatea litică a fagilor care conferă activitate bactericidă respectivelor bacteriofagi cu specificitate pentru tulpina bacteriană în cauză.
- V.1.5.4.6. Pentru fagii modificați genetic, se descrie modificarea genetică.

V.1.5.5. Produs medicinal veterinar pe bază de nanotehnologii

- V.1.5.5.1. Nanotehnologiile sunt văzute în primul rând ca o tehnologie de generare a vehiculelor pentru substanțe sintetizate chimic, dar ele pot genera și vehicule pentru substanțe biologice. Utilizarea nanoparticulelor poate fi o modalitate de a controla distribuția substanțelor cu solubilitate redusă sau a compușilor toxici.
- V.1.5.5.2. «Nanotehnologia» corespunde proiectării, caracterizării și producției de nanomateriale prin controlul formei și dimensiunii la nanoscară (până la aproximativ 100 nm).
- V.1.5.5.3. «Nanoparticulele» sunt considerate ca având două sau mai multe dimensiuni la nanoscară.
- V.1.5.5.4. În domeniul veterinar, nanoparticulele pentru sistemele de distribuție a medicamentelor sunt relevante ca « produse pe bază de nanotehnologii»: nanoparticulele sunt conjugate cu diverse substanțe pentru a modifica proprietățile farmacocinetice și/sau farmacodinamice. Medicamentele pe bază de mRNA sunt mai degrabă încapsulate în sistemele de distribuție pe bază de nanoparticule.
- V.1.5.5.5. În plus față de cerințele privind datele în materie de calitate prevăzute în secțiunile II sau III, se aplică următoarele cerințe:
- se determină distribuția granulometrică a particulelor;
 - se utilizează un test *in vitro* adecvat pentru funcția lor și capacitatea de distribuție posibilă (dacă se utilizează ca sistem de distribuție a medicamentelor).
- V.1.5.5.6. În ceea ce privește siguranța, tipul de pericole rezultate din utilizarea nanoparticulelor pentru distribuția medicamentelor poate depăși pericolele convenționale induse de substanțele chimice din matricele clasice de distribuție. Prin urmare, trebuie luate în considerare următoarele aspecte în ceea ce privește siguranța:
- Nanoparticulele pentru distribuția medicamentelor ar putea influența toxicitatea medicamentului. Toxicitatea substanței active este esențială pentru produs, dar trebuie luată în considerare și toxicitatea nanoparticulelor pentru distribuția medicamentului, deoarece acestea pot induce riscuri specifice (aglomerate, citotoxicitate), pot propaga impurități prin adsorbție, pot genera materiale toxice prin degradare sau solubilizare sau pot fi transferate prin bariera fiziologică (membrana hematoencefalică, membrana fetoplacentară, membrana celulară și membrana nucleară etc.). În acest context:

- (i) când sunt traversate barierele fiziologice, se investighează impactul nanoparticulelor destinate distribuției medicamentelor asupra organului sau organelor corespunzătoare;
 - (ii) impactul aglomeratelor se investighează în diferitele organe-țintă, cu un accent special pe riscul de embolie în vasele sanguine mai mici;
 - (iii) problemele de siguranță ale nanoparticulelor destinate distribuției medicamentelor pot fi legate de un efect cumulativ, de un profil de degradare sau de persistența în organism, cu efecte negative asupra funcțiilor organelor-țintă;
 - (iv) ar putea fi percepute probleme de siguranță și la nivel celular. Este posibil ca celulele să nu poată elimina întotdeauna nanoparticulele transportate prin membrana celulară, ceea ce conduce la citotoxicitate, în special prin inducerea unui stres oxidativ. Testele toxicologice care urmează să fie puse în aplicare trebuie să permită evaluarea acestei citotoxicități și a aspectelor conexe, cum ar fi generarea de radicali liberi toxici și biopersistența.
- (b) Profilul toxicologic al substanțelor active conținute în nanoparticulele destinate distribuției medicamentelor poate diferi deoarece ele pot fi distribuite diferit în diverse organe interne (solubilitate diferită în matricile biologice) sau deoarece pot traversa în mod neașteptat diverse bariere biologice din corp, precum bariera hematoencefalică.
 - (c) Efectele secundare asociate substanțelor active pot fi exacerbate atunci când substanțele respective sunt administrate cu ajutorul nanoparticulelor.
 - (d) În cazul nanomedicamentelor s-au identificat deja probleme de imunosiuranță, cum ar fi imunotoxicitatea (deteriorarea directă a celulelor sistemului imunitar), imunostimularea, imunosupresia și imunomodularea (cum ar fi activarea complementului, inflamația, activarea imunității innăscute sau dobândite).
 - (e) Se ia în considerare capacitatea nanoparticulelor de a determina reacții inflamatorii sau alergice. Capacitatea de a pătrunde în fluxul sanguin și de a induce reacții inflamatorii poate conduce la coagulare intravasculară diseminată sau la fibrinoliză, cu urmări suplimentare, cum ar fi tromboza. Prin urmare, trebuie verificată hemocompatibilitatea nanoparticulelor.

V.1.5.6. **Produce reprezentând terapie cu ARN antisens și ARN de interferență**

- V.1.5.6.1. Produsele reprezentând terapie antisens și terapie de interferență pot fi generate prin sinteză sau prin tehnici recombinante.
- V.1.5.6.2. ARN-ul antisens este un ARN monocatenar complementar unui ARN mesager care codifică proteina cu care se hibridizează și, prin urmare, blochează traducerea sa în proteină.
- V.1.5.6.3. Interferența ARN este un proces biologic în care moleculele de ARN inhibă expresia sau traducerea genelor, prin neutralizarea moleculelor de mRNA vizate.
- V.1.5.6.4. În plus față de cerințele privind datele prevăzute în secțiunile II sau III, se aplică următoarele cerințe:
 - (a) este necesar să se determine cantitatea minimă de segmente de ARN per volum, în cadrul testelor de control ale produsului finit, și să se confirme că segmentele de ARN prezintă secvența corectă;
 - (b) pentru anumite produse pe bază de terapie antisens care intră sub incidența secțiunii II din prezenta anexă poate fi necesar un biotest funcțional pentru testarea eliberării lor;
 - (c) studiile de stabilitate trebuie să cuprindă un test de monitorizare a ratei de degradare a segmentelor de ARN în timp;
 - (d) în cazul produselor reprezentând terapie antisens cu ARN, se abordează posibilele efecte nocive cauzate de legarea vizată sau nevizată, precum și posibilele efecte nocive non-antisens cauzate, de exemplu, de acumulare, răspunsuri proinflamatorii și legarea aptamerilor;
 - (e) în cazul produselor reprezentând terapie cu ARN de interferență se abordează posibilele efecte nocive ale interferenței nevizate (ca urmare a catenei ARN_i pozitive), precum și posibilitatea traversării barierei hematoencefalice și a cauzării de afecțiuni ale sistemului nervos central;
 - (f) în cazul produselor reprezentând terapie cu ARN antisens și ARN de interferență destinate terapiei genice se iau în considerare cerințele pentru un produs medicinal veterinar reprezentând terapie genică.

V.2. Dosarul standard al unui antigen vaccinal

Pentru anumite produse medicinale veterinare imunologice și prin derogare de la secțiunea IIIb partea 2, se introduce conceptul de dosar standard al antigenului vaccinal.

V.2.1. Principii

V.2.1.1. În sensul prezentei anexe, un dosar standard pentru un antigen vaccinal înseamnă o secțiune autonomă a unui dosar de cerere de acordare a unei autorizații de comercializare pentru un vaccin, care cuprinde toate informațiile calitative relevante cu privire la fiecare dintre substanțele active care fac parte din produsul medicinal veterinar. Partea autonomă poate fi comună unuia sau mai multor vaccinuri monovalente și/sau polivalente prezentate de același solicitant sau deținător de autorizație de comercializare.

V.2.1.2. Utilizarea dosarului standard al unui antigen vaccinal este opțională. Pentru vaccinurile combinate, se specifică antigenul sau antigenii vaccinali care trebuie incluși în dosarul standard al antigenului vaccinal și va fi necesar un dosar standard al antigenului vaccinal separat pentru fiecare dintre ele.

V.2.1.3. Procedura de prezentare și aprobare a unui dosar standard al unui antigen vaccinal trebuie să respecte ghidul relevant publicat de agenție.

V.2.2. Conținut

Dosarul standard al unui antigen vaccinal trebuie să conțină informațiile din părțile V.2.2.1-V.2.3.3 extrase din secțiunile relevante din partea 1 (Rezumatul dosarului) și partea 2 (Documentația privind calitatea), astfel cum se prevede în secțiunea IIIb din prezenta anexă:

V.2.2.1. Rezumatul dosarului (partea 1)

Se prezintă numele și adresa producătorului sau producătorilor și locul sau locurile implicate în diferite etape de fabricație și control al substanței active, însoțite de copii ale autorizațiilor de fabricație corespunzătoare.

V.2.2.2. Date calitative și cantitative ale constituenților (partea 2.A)

Se furnizează denumirea completă și exactă a substanței active (de exemplu, virusul sau tulpina bacteriană, antigenul), așa cum apare în orice produs finit. Se furnizează informații privind dezvoltarea produsului, relevante pentru substanța activă.

V.2.2.3. Descrierea metodei de fabricație (partea 2.B)

Se furnizează descrierea metodei de fabricație a substanței active, inclusiv validarea etapelor esențiale ale producției și justificarea, dacă este relevantă, a oricărei depozitări intermediare propuse. Pentru vaccinurile inactivate se furnizează date relevante pentru inactivarea substanței active, inclusiv validarea procesului de inactivare.

V.2.2.4. Producția și controlul materialelor de start (partea 2.C)

V.2.2.4.1. Se aplică cerințele standard descrise în secțiunea IIIb.2C și relevante pentru substanța activă.

V.2.2.4.2. Se furnizează informații despre substanța activă (de exemplu, tulpina de virus/bacterie), substratul sau substraturile (celule, mediu de cultură) și toate materiile prime (din farmacopeea sau nu, biologice sau nebiologice) utilizate la producerea substanței active.

V.2.2.4.3. Dosarul include specificațiile, informațiile privind procesele puse în aplicare și testele care trebuie efectuate pentru controlul calității tuturor loturilor de materiale de start și rezultatele pentru un lot în ceea ce privește toate componentele utilizate.

V.2.2.4.4. Când este cazul, se furnizează evaluarea riscurilor privind EST și agenții externi (AE). Trebuie remarcat faptul că speciile-țintă reținute pentru produsele finite care fac trimitere la dosarul standard principal al antigenului vaccinal se iau în considerare pentru evaluarea riscurilor privind EST și EA. Avertismentele sau restricțiile de utilizare pot fi introduse la nivelul dosarului standard al antigenului vaccinal, în funcție de informațiile prezentate, care pot fi diminuate în timpul analizei riscurilor la nivelul produsului finit.

V.2.2.4.5. Dacă substanța activă este obținută prin tehnici recombinante, trebuie furnizate toate datele relevante corespunzătoare privind virusul/bacteriile modificate genetic.

- V.2.2.5. Testele de control efectuate în cursul procesului de fabricație (partea 2.D)
- Cerințele standard descrise în secțiunea IIIb.2D se aplică testelor din cadrul controalelor de producție efectuate în timpul fabricării substanței active, inclusiv validărilor testelor esențiale de control și, dacă este relevant, oricărei depozitări intermediare propuse (înainte de amestec).
- V.2.2.6. Uniformitatea loturilor (partea 2.F)
- Pentru demonstrarea uniformității în fabricarea antigenului se aplică cerințele standard descrise în secțiunea IIIb.2F.
- V.2.2.7. Stabilitatea (partea 2.G)
- Pentru demonstrarea stabilității antigenului și, dacă este relevant, a oricărei depozitări intermediare se aplică cerințele standard descrise în secțiunea IIIb.2G.
- V.2.3. Evaluarea și certificarea
- V.2.3.1. Pentru vaccinurile care conțin unul sau mai mulți antigeni vaccinali noi pentru care nu există încă un dosar standard al unui antigen vaccinal, solicitantul trebuie să prezinte agenției un dosar complet de cerere de acordare a unei autorizații comercializare, care să includă toate dosarele standard ale unui antigen vaccinal corespunzătoare fiecărui antigen vaccinal pentru care se utilizează un dosar standard al unui antigen vaccinal. Evaluarea științifică și tehnică a fiecărui dosar standard al unui antigen vaccinal se efectuează de către agenție. O evaluare pozitivă conduce la eliberarea unui certificat de conformitate cu legislația Uniunii pentru fiecare dosar standard al unui antigen vaccinal, care este însoțit de raportul de evaluare. Certificatul emis este valabil pe întregul teritoriu al Uniunii.
- V.2.3.2. Partea V.2.3.1 se aplică, de asemenea, fiecărui vaccin care constă într-o combinație nouă de antigeni vaccinali, indiferent dacă unul sau mai mulți dintre acești antigeni vaccinali fac parte sau nu din vaccinurile deja autorizate în Uniune.
- V.2.3.3. Modificările aduse conținutului unui dosar standard al unui antigen vaccinal pentru un vaccin autorizat în Uniune fac obiectul unei evaluări științifice și tehnice efectuate de către agenție. În cazul unei evaluări pozitive, agenția emite un certificat de conformitate cu legislația Uniunii pentru dosarul standard al antigenului vaccinal. Certificatul emis este valabil pe întregul teritoriu al Uniunii.
- V.3. **Dosarul pentru tulpini multiple**
- V.3.1. Pentru anumite produse medicinale veterinare imunologice și prin derogare de la dispozițiile din secțiunea IIIb partea 2, se introduce conceptul de utilizare a unui dosar pentru tulpini multiple.
- V.3.2. Un dosar pentru tulpini multiple reprezintă un singur dosar care conține datele relevante pentru o singură evaluare științifică amănunțită a diferitelor opțiuni de tulpini/combinații de tulpini care să permită autorizarea vaccinurilor inactivate împotriva virusurilor sau a bacteriilor variabile antigenic pentru care este necesară modificarea rapidă sau frecventă a compoziției formulărilor de vaccin pentru a se asigura eficacitatea în ceea ce privește situația epidemiologică în teren. În funcție de situația epidemiologică în care se intenționează utilizarea vaccinului, ar putea fi selectate un număr de tulpini dintre cele incluse în dosar pentru formularea unui produs finit.
- V.3.3. Fiecare dosar pentru tulpini multiple se aplică doar unei singure specii de virusuri, unui singur gen de bacterii sau unui singur vector pentru o anumită boală; amestecurile de diverse virusuri aparținând unor familii, genuri, specii diferite sau de bacterii aparținând unor familii sau genuri diferite nu pot fi aprobate în contextul unui dosar pentru tulpini multiple.
- V.3.4. Pentru cererile noi de autorizații de comercializare cu dosare pentru tulpini multiple, în situația în care nu există încă un vaccin cu tulpini multiple autorizat pentru un anumit virus/bacterie/boală, eligibilitatea pentru abordarea prin intermediul unui dosar cu tulpini multiple trebuie confirmată de către agenție înainte de depunerea cererii.
- V.3.5. Procedura de prezentare a dosarelor pentru tulpini multiple trebuie să respecte ghidul relevant publicat de agenție.
- V.4. **Tehnologia unei platforme de vaccinare**
- V.4.1. Principii

- V.4.1.1. Tehnologia unei platforme de vaccinare este o colecție de tehnologii care au în comun utilizarea unui vehicul sau vector cu rol de «coloana vertebrală» care este modificat cu un antigen diferit sau un set de antigeni diferit pentru fiecare vaccin derivat din platformă. Sunt incluse următoarele, dar nu neapărat numai acestea: platforme pe bază de proteine (particule similare virusului), platforme de vaccin ADN, platforme bazate pe mARN, repliconi (ARN autoreplicanți) și vaccinuri vectoriale virale și bacteriene.
- V.4.1.2. Cererile de acordare a autorizațiilor de comercializare a produselor medicinale veterinare imunologice fabricate pe baza tehnologiilor unei platforme de vaccinare sunt considerate eligibile pentru un regim de cerințe reduse în materie de date. Este necesar un dosar complet pentru primul produs de la un producător bazat pe o anumită tehnologie a unei platforme pentru o anumită specie-țintă. În momentul depunerii primului dosar (complet) bazat pe tehnologia unei platforme, solicitantul poate trimite în paralel un «dosar standard al tehnologiei platformei» care cuprinde toate datele referitoare la platformă pentru care există o certitudine științifică rezonabilă care va rămâne neschimbată indiferent de antigenului sau antigenii/gena sau genele de interes care au fost adăugate în platformă. Natura datelor care trebuie incluse în dosarul standard al tehnologiei unei platforme va depinde de tipul platformei.
- V.4.1.3. După certificarea unui dosar standard al tehnologiei unei platforme, certificatul poate fi utilizat pentru îndeplinirea cerințelor relevante în materie de date pentru cererile ulterioare de acordare a unei autorizații de comercializare bazate pe aceeași platformă și destinate aceleiași specii-țintă.
- V.4.2. Evaluarea și certificarea
- V.4.2.1. Procedura de prezentare a dosarelor standard pentru tehnologia unei platforme trebuie să respecte ghidul relevant publicat de agenție. Evaluarea științifică și tehnică a fiecărui dosar standard al tehnologiei unei platforme se efectuează de către agenție. O evaluare pozitivă conduce la eliberarea unui certificat de conformitate cu legislația Uniunii pentru fiecare dosar standard al tehnologiei unei platforme, care este însoțit de raportul de evaluare. Certificatul emis este valabil pe întregul teritoriu al Uniunii.
- V.4.2.2. Modificările aduse conținutului unui dosar standard al tehnologiei unei platforme pentru un vaccin autorizat în Uniune fac obiectul unei evaluări științifice și tehnice efectuate de către agenție.
- V.4.2.3. În cazul unei evaluări pozitive, agenția emite un certificat de conformitate cu legislația Uniunii pentru dosarul standard al tehnologiei platformei.
- V.5. **Produse medicinale veterinare homeopatice autorizate**
- V.5.1. **Calitate (partea 2)**
- Prevederile secțiunii II.2. Partea 2 se aplică documentelor pentru autorizarea produselor medicinale veterinare homeopatice menționate la articolul 85 alineatul (2), cu următoarele modificări.
- V.5.2. **Terminologie**
- Denumirea în limba latină a materiei prime homeopatice descrise în dosarul aferent cererii de acordare a autorizației de comercializare trebuie să fie conformă cu denumirea în limba latină din Farmacopeea Europeană sau, în absența acesteia, dintr-o farmacopee oficială a unui stat membru. Dacă este relevant, se furnizează denumirea sau denumirile tradiționale utilizate în fiecare stat membru.
- V.5.3. **Controlul materialelor de start**
- Informațiile și documentele referitoare la materialele de start, adică la toate materialele utilizate, inclusiv materiile prime și produsele intermediare până la diluția finală destinată incorporării în produsul medicinal veterinar homeopatic finit, care însoțesc cererea, se completează cu date suplimentare referitoare la materia primă homeopatică.
- Cerințele generale privind calitatea se aplică tuturor materialelor de start și materiilor prime, precum și etapelor intermediare ale procesului de fabricație până la diluția finală destinată incorporării în produsul homeopatic finit. În cazul prezenței unei componente toxice, se verifică dacă ea este prezentă în diluția finală, dacă este posibil. În cazul în care nu este posibil din cauza unui grad înalt de diluție, controlul componentei toxice se realizează, în mod normal, într-o etapă anterioară. Fiecare etapă a procesului de fabricație, de la utilizarea materialelor de start până la realizarea diluției finale destinate incorporării în produsul finit, se descrie amănunțit.

În cazul în care sunt implicate diluții, respectivele etape de diluare se desfășoară în conformitate cu metodele de fabricație homeopatică descrise în monografia relevantă din Farmacopeea Europeană sau, în absența acesteia, într-o farmacopee oficială a unui stat membru.

V.5.4. Testele de control pentru produsul medicinal finit

Cerințele generale privind calitatea se aplică produselor medicinale veterinare homeopatice finite. Orice excepție se justifică în mod corespunzător de către solicitant.

Se realizează identificarea și analiza tuturor constituenților relevanți din punct de vedere toxicologic. În cazul în care se justifică faptul că nu este posibil să se realizeze identificarea și/sau analiza tuturor constituenților relevanți din punct de vedere toxicologic, de exemplu din cauza diluării acestora în produsul medicinal finit, calitatea se demonstrează prin validarea completă a procesului de fabricație și de diluare.

V.5.5. Testele de stabilitate

Stabilitatea produsului finit se demonstrează. În general, datele referitoare la stabilitatea materiilor prime homeopatice sunt transferabile diluțiilor/potențăriiilor obținute din acestea. În cazul în care nu este posibilă identificarea sau analiza substanței active din cauza gradului de diluție, pot fi luate în considerare datele referitoare la stabilitatea formei farmaceutice.

V.5.6. Documentația privind siguranța (partea 3)

Dispozițiile din partea 3 se aplică produselor medicinale veterinare homeopatice menționate la articolul 4 alineatul (10) din prezentul regulament, împreună cu specificația următoare, fără a aduce atingere dispozițiilor Regulamentului (UE) nr. 37/2010 al Comisiei ⁽⁷⁾ privind substanțele active din punct de vedere farmacologic și clasificarea lor în funcție de limitele reziduale maxime din produsele alimentare de origine animală.

Orice informație lipsă trebuie justificată; de exemplu, trebuie să se justifice de ce se poate demonstra un nivel acceptabil de siguranță chiar și în lipsa anumitor studii.”

(7) Regulamentul (UE) nr. 37/2010 al Comisiei din 22 decembrie 2009 privind substanțele active din punct de vedere farmacologic și clasificarea lor în funcție de limitele reziduale maxime din produsele alimentare de origine animală (JO L 15, 20.1.2010, p. 1).

REGULAMENTUL DELEGAT (UE) 2021/806 AL COMISIEI**din 10 martie 2021****de modificare a Regulamentului (UE) nr. 528/2012 al Parlamentului European și al Consiliului în vederea includerii dioxidului de carbon generat din propan, din butan sau dintr-un amestec al ambelor substanțe, prin ardere, ca substanță activă în anexa sa I****(Text cu relevanță pentru SEE)**

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (UE) nr. 528/2012 al Parlamentului European și al Consiliului din 22 mai 2012 privind punerea la dispoziție pe piață și utilizarea produselor biocide ⁽¹⁾, în special articolul 28 alineatul (1),

întrucât:

- (1) Regulamentul delegat (UE) nr. 1062/2014 al Comisiei ⁽²⁾ conține o listă a substanțelor active existente care urmează să fie evaluate în vederea unei eventuale aprobări pentru utilizare în produse biocide. Lista respectivă include dioxidul de carbon generat din propan, din butan sau dintr-un amestec al ambelor substanțe, prin ardere.
- (2) Dioxidul de carbon generat din propan, din butan sau dintr-un amestec al ambelor substanțe, prin ardere, a fost evaluat în vederea utilizării în produse biocide aparținând tipului de produs 19, repelenți și atractanți, astfel cum este descris în anexa V la Regulamentul (UE) nr. 528/2012.
- (3) Franța a fost desemnată ca stat membru raportor, iar autoritatea sa competentă responsabilă de evaluări a transmis Agenției Europene pentru Produse Chimice („agenția”), la 18 septembrie 2019, raportul de evaluare, însoțit de concluziile sale.
- (4) În conformitate cu articolul 7 alineatul (2) din Regulamentul delegat (UE) nr. 1062/2014, Comitetul pentru produse biocide a adoptat avizul agenției la 16 iunie 2020 ⁽³⁾, ținând seama de concluziile autorității competente responsabile de evaluare.
- (5) Conform avizului respectiv, este de așteptat ca produsele biocide din tipul de produs 19 care utilizează dioxid de carbon generat din propan, din butan sau dintr-un amestec al ambelor substanțe, prin ardere, să îndeplinească cerințele prevăzute la articolul 19 alineatul (1) litera (b) din Regulamentul (UE) nr. 528/2012. Avizul agenției a concluzionat, de asemenea, că această substanță activă nu suscită îngrijorare și că este eligibilă pentru a fi inclusă în anexa I la Regulamentul (UE) nr. 528/2012.
- (6) Având în vedere avizul agenției, este, prin urmare, adecvat să se includă dioxidul de carbon generat din propan, din butan sau dintr-un amestec al ambelor substanțe, prin ardere, în anexa I la Regulamentul (UE) nr. 528/2012. Deoarece dioxidul de carbon generat din propan, din butan sau dintr-un amestec al ambelor substanțe, prin ardere, a fost evaluat pe baza unui dosar vizând o substanță activă, dosar care respectă cerințele stabilite la articolul 11 alineatul (1) din Directiva 98/8/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽⁴⁾, este necesar ca dioxidul de carbon generat din propan, din butan sau dintr-un amestec al ambelor substanțe, prin ardere, să fie inclus în categoria 6 din anexa I la Regulamentul (UE) nr. 528/2012, adică „Substanțe pentru care un stat membru a validat un dosar al substanței active în conformitate cu articolul 7 alineatul (3) din prezentul regulament sau a acceptat un astfel de dosar în conformitate cu articolul 11 alineatul (1) din Directiva 98/8/CE”.
- (7) Articolul 89 alineatul (3) din Regulamentul (UE) nr. 528/2012 conține măsuri tranzitorii în cazul în care o substanță activă existentă care este inclusă în programul de lucru pentru examinarea sistematică a substanțelor active existente este aprobată în conformitate cu regulamentul respectiv. În ceea ce privește dioxidul de carbon generat din propan,

⁽¹⁾ JO L 167, 27.6.2012, p. 1.⁽²⁾ Regulamentul delegat (UE) nr. 1062/2014 al Comisiei din 4 august 2014 privind programul de lucru pentru examinarea sistematică a tuturor substanțelor active existente conținute de produsele biocide, menționat în Regulamentul (UE) nr. 528/2012 al Parlamentului European și al Consiliului (JO L 294, 10.10.2014, p. 1.).⁽³⁾ Aviz al Comitetului pentru produse biocide privind cererea de aprobare a substanței active: Dioxid de carbon generat din propan, din butan sau dintr-un amestec al ambelor substanțe, prin ardere, tipul de produs 19, ECHA/BPC/249/2020, adoptat la 16 iunie 2020.⁽⁴⁾ Directiva 98/8/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 16 februarie 1998 privind comercializarea produselor biodestructive (JO L 123, 24.4.1998, p. 1).

din butan sau dintr-un amestec al ambelor substanțe, prin ardere, pentru tipul de produs 19, este necesar ca data aprobării în sensul articolului 89 alineatul (3) din regulamentul respectiv să fie stabilită la 1 iulie 2022, pentru a se acorda suficient timp pentru transmiterea cererilor de autorizare în conformitate cu articolul 89 alineatul (3) al doilea paragraf din regulamentul respectiv,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

Anexa I la Regulamentul (UE) nr. 528/2012 se modifică în conformitate cu anexa la prezentul regulament.

Articolul 2

În sensul articolului 89 alineatul (3) din Regulamentul (UE) nr. 528/2012, data aprobării dioxidului de carbon generat din propan, din butan sau dintr-un amestec al ambelor substanțe, prin ardere, pentru tipul de produs 19 este 1 iulie 2022.

Articolul 3

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

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

Adoptat la Bruxelles, 10 martie 2021.

Pentru Comisie
Președintele
Ursula VON DER LEYEN

ANEXĂ

În anexa I la Regulamentul (UE) nr. 528/2012, la categoria 6 din lista substanțelor active menționate la articolul 25 litera (a), se adaugă următoarea rubrică:

Număr CE	Denumire/Grup	Restricție	Observații
„204-696-9	Dioxid de carbon generat din propan, din butan sau dintr-un amestec al ambelor substanțe, prin ardere (*)		Nr./CAS 124-38-9

(*) Data aprobării dioxidului de carbon generat din propan, din butan sau dintr-un amestec al ambelor substanțe, prin ardere, pentru tipul de produs 19, în sensul articolului 89 alineatul (3) este 1 iulie 2022.”

REGULAMENTUL DELEGAT (UE) 2021/807 AL COMISIEI**din 10 martie 2021****de modificare a Regulamentului (UE) nr. 528/2012 al Parlamentului European și al Consiliului în vederea includerii sorbatului de potasiu ca substanță activă în anexa I la regulamentul****(Text cu relevanță pentru SEE)**

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (UE) nr. 528/2012 al Parlamentului European și al Consiliului din 22 mai 2012 privind punerea la dispoziție pe piață și utilizarea produselor biocide ⁽¹⁾, în special articolul 28 alineatul (1),

întrucât:

- (1) Substanța (E, E)-hexa-2,4-dienoat de potasiu (sorbit de potasiu) a fost evaluată ca substanță activă existentă inclusă în programul de lucru pentru examinarea sistematică a tuturor substanțelor active existente, menționat la articolul 89 alineatul (1) din Regulamentul (UE) nr. 528/2012 și realizat în conformitate cu Regulamentul delegat (UE) nr. 1062/2014 al Comisiei ⁽²⁾.
- (2) În conformitate cu articolul 7 alineatul (2) din Regulamentul delegat (UE) nr. 1062/2014, avizul Agenției Europene pentru Produse Chimice (denumită în continuare „agenția”) a fost adoptat la 4 decembrie 2014 de către Comitetul pentru produse biocide ⁽³⁾, luând în considerare concluziile autorității competente responsabile de evaluare. Întrucât evaluarea autorității competente a fost finalizată la 20 octombrie 2010, cererea de aprobare a sorbatului de potasiu a fost examinată în conformitate cu Directiva 98/8/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽⁴⁾, astfel cum se prevede la articolul 90 alineatul (2) din Regulamentul (UE) nr. 528/2012, iar agenția a concluzionat în avizul său că este de așteptat ca produsele biocide aparținând tipului de produs 8 care conțin sorbat de potasiu să îndeplinească cerințele de la articolul 5 din Directiva 98/8/CE.
- (3) Prin urmare, sorbatul de potasiu a fost aprobat ca substanță activă destinată utilizării în produsele biocide aparținând tipului de produs 8 prin Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2015/1729 al Comisiei ⁽⁵⁾.
- (4) Sorbatul de potasiu este încă inclus în programul de lucru pentru examinarea sistematică a tuturor substanțelor active existente, în vederea utilizării sale în produsele biocide aparținând tipului de produs 6.
- (5) În avizul din 4 decembrie 2014, agenția a concluzionat, de asemenea, că sorbatul de potasiu îndeplinește criteriile pentru a fi inclus în anexa I la Regulamentul (UE) nr. 528/2012.
- (6) Ținând seama de avizul agenției, este oportună includerea sorbatului de potasiu în anexa I la Regulamentul (UE) nr. 528/2012. Întrucât sorbatul de potasiu a fost evaluat pe baza unui dosar al substanței active care a fost acceptat în conformitate cu articolul 11 alineatul (1) din Directiva 98/8/CE, sorbatul de potasiu trebuie să fie inclus în categoria 6 din anexa I la Regulamentul (UE) nr. 528/2012.
- (7) Articolul 89 alineatul (3) din Regulamentul (UE) nr. 528/2012 conține măsuri tranzitorii în cazul în care o substanță activă existentă inclusă în programul de lucru pentru examinarea sistematică a substanțelor active existente este aprobată în conformitate cu regulamentul respectiv. În ceea ce privește sorbatul de potasiu pentru tipul de produs 6, data aprobării în sensul articolului 89 alineatul (3) din regulamentul respectiv trebuie stabilită la 1 februarie 2023, pentru a se acorda suficient timp pentru depunerea cererilor de autorizare în conformitate cu articolul 89 alineatul (3) al doilea paragraf din regulamentul respectiv,

⁽¹⁾ JO L 167, 27.6.2012, p. 1.

⁽²⁾ Regulamentul delegat (UE) nr. 1062/2014 al Comisiei din 4 august 2014 privind programul de lucru pentru examinarea sistematică a tuturor substanțelor active existente conținute de produsele biocide, menționat în Regulamentul (UE) nr. 528/2012 al Parlamentului European și al Consiliului (JO L 294, 10.10.2014, p. 1).

⁽³⁾ Aviz al Comitetului pentru produse biocide privind cererea de aprobare a substanței active: sorbat de potasiu, tip de produs: 8, ECHA/BPC/37/2014, adoptat la 4 decembrie 2014.

⁽⁴⁾ Directiva 98/8/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 16 februarie 1998 privind comercializarea produselor biodestructive (JO L 123, 24.4.1998, p. 1).

⁽⁵⁾ Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2015/1729 al Comisiei din 28 septembrie 2015 de aprobare a substanței sorbat de potasiu ca substanță activă existentă destinată utilizării în produsele biocide pentru tipul de produs 8 (JO L 252, 29.9.2015, p. 24).

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

Anexa I la Regulamentul (UE) nr. 528/2012 se modifică în conformitate cu anexa la prezentul regulament.

Articolul 2

În sensul articolului 89 alineatul (3) din Regulamentul (UE) nr. 528/2012, data aprobării sorbatului de potasiu pentru tipul de produs 6 este 1 februarie 2023.

Articolul 3

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

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

Adoptat la Bruxelles, 10 martie 2021.

Pentru Comisie
Președintele
Ursula VON DER LEYEN

ANEXĂ

În anexa I la Regulamentul (UE) nr. 528/2012, la categoria 6 din lista substanțelor active menționate la articolul 25 litera (a), se adaugă următoarea rubrică:

Număr CE	Denumire/Grup	Restricție	Observații
„246-376-1	(E,E)-hexa-2,4-dienoat de potasiu (sorbit de potasiu) (*)	Gradul minim de puritate a substanței active (**): 990 g/kg	Nr. CAS 24634-61-5

(*) Data aprobării sorbatului de potasiu pentru tipul de produs 6 în sensul articolului 89 alineatul (3) este 1 februarie 2023.

(**) Purity indicated in this column was the minimum purity of the active substance evaluated. The active substance from the product introduced on the market may have an equal or different purity if it has been demonstrated that it is equivalent from a technical point of view to the evaluated active substance.”

REGULAMENTUL DE PUNERE ÎN APLICARE (UE) 2021/808 AL COMISIEI

din 22 martie 2021

privind performanța metodelor analitice pentru reziduurile de substanțe farmacologic active utilizate la animalele de la care se obțin produse alimentare și privind interpretarea rezultatelor, precum și privind metodele care trebuie utilizate pentru prelevarea de probe și de abrogare a Deciziilor 2002/657/CE și 98/179/CE

(Text cu relevanță pentru SEE)

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (UE) 2017/625 al Parlamentului European și al Consiliului din 15 martie 2017 privind controalele oficiale și alte activități oficiale efectuate pentru a asigura aplicarea legislației privind alimentele și furajele, a normelor privind sănătatea și bunăstarea animalelor, sănătatea plantelor și produsele de protecție a plantelor, de modificare a Regulamentelor (CE) nr. 999/2001, (CE) nr. 396/2005, (CE) nr. 1069/2009, (CE) nr. 1107/2009, (UE) nr. 1151/2012, (UE) nr. 652/2014, (UE) 2016/429 și (UE) 2016/2031 ale Parlamentului European și ale Consiliului, a Regulamentelor (CE) nr. 1/2005 și (CE) nr. 1099/2009 ale Consiliului și a Directivelor 98/58/CE, 1999/74/CE, 2007/43/CE, 2008/119/CE și 2008/120/CE ale Consiliului și de abrogare a Regulamentelor (CE) nr. 854/2004 și (CE) nr. 882/2004 ale Parlamentului European și ale Consiliului, precum și a Directivelor 89/608/CEE, 89/662/CEE, 90/425/CEE, 91/496/CEE, 96/23/CE, 96/93/CE și 97/78/CE ale Consiliului și a Deciziei 92/438/CEE a Consiliului (Regulamentul privind controalele oficiale) ⁽¹⁾, în special articolul 34 alineatul (6),

întrucât:

- (1) Regulamentul (UE) 2017/625 stabilește norme privind efectuarea controalelor oficiale și a altor activități oficiale de către autoritățile competente din statele membre pentru verificarea conformității cu legislația Uniunii, printre altele, în domeniul siguranței alimentelor în toate stadiile producției, prelucrării și distribuției. Acesta prevede norme specifice privind controalele oficiale care au drept obiect substanțele a căror utilizare poate avea ca rezultat apariția de reziduuri în alimente și în furaje și stabilește cerințele generale în legătură cu metodele care trebuie utilizate pentru prelevarea de probe și pentru efectuarea analizelor și a testelor de laborator pe parcursul controalelor oficiale, precum și în cadrul altor activități oficiale.
- (2) Decizia 2002/657/CE a Comisiei ⁽²⁾ stabilește cerințele privind performanța metodelor analitice și interpretarea rezultatelor analizelor în legătură cu anumite substanțe și reziduuri ale acestora existente în animalele vii și în produsele de origine animală, iar Decizia 98/179/CE a Comisiei ⁽³⁾ stabilește normele detaliate privind prelevarea oficială de probe în vederea monitorizării anumitor substanțe și a reziduurilor acestora din animalele vii și produsele animale. Ambele decizii au fost adoptate în temeiul Directivei 96/23/CE a Consiliului ⁽⁴⁾, care a fost abrogată prin Regulamentul (UE) 2017/625. Având în vedere noile evoluții științifice, normele respective ar trebui actualizate și ar trebui integrate în cadrul pentru controalele oficiale definit de Regulamentul (UE) 2017/625.
- (3) În conformitate cu articolul 1 alineatul (2) din Decizia 2002/657/CE, decizia respectivă nu se aplică substanțelor pentru care au fost stabilite norme mai specifice în alte acte legislative ale Uniunii. Aceste substanțe sunt micotoxinele din produse alimentare, dioxinele și bifenilii policlorurați (PCB-uri) de tipul dioxinelor din produse alimentare, precum și plumbul, cadmiul, mercurul și benzo(a)pirenul din produse alimentare. Micotoxinele din produse alimentare trebuie să îndeplinească cerințele stabilite de Regulamentul (CE) nr. 401/2006 al Comisiei ⁽⁵⁾ de stabilire a modalităților de prelevare de probe și a metodelor de analiză pentru controlul oficial al conținutului de micotoxine din produse alimentare. Regulamentul (UE) 2017/644 al Comisiei ⁽⁶⁾ de stabilire a metodelor de

⁽¹⁾ JO L 95, 7.4.2017, p. 1.

⁽²⁾ Decizia 2002/657/CE a Comisiei din 14 august 2002 de stabilire a normelor de aplicare a Directivei 96/23/CE a Consiliului privind funcționarea metodelor de analiză și interpretarea rezultatelor (JO L 221, 17.8.2002, p. 8).

⁽³⁾ Decizia 98/179/CE a Comisiei din 23 februarie 1998 de stabilire a normelor detaliate privind prelevarea oficială de probe în vederea monitorizării anumitor substanțe și a reziduurilor acestora din animalele vii și produsele animale (JO L 65, 5.3.1998, p. 31).

⁽⁴⁾ Directiva 96/23/CE a Consiliului din 29 aprilie 1996 privind măsurile de monitorizare a anumitor substanțe și a reziduurilor acestora în animale vii și în produse de origine animală și de abrogare a Directivelor 85/358/CEE și 86/469/CEE și a Deciziilor 89/187/CEE și 91/664/CEE (JO L 125, 23.5.1996, p. 10).

⁽⁵⁾ Regulamentul (CE) nr. 401/2006 al Comisiei din 23 februarie 2006 de stabilire a modalităților de prelevare de probe și a metodelor de analiză pentru controlul oficial al conținutului de micotoxine din produse alimentare (JO L 70, 9.3.2006, p. 12).

⁽⁶⁾ Regulamentul (UE) 2017/644 al Comisiei din 5 aprilie 2017 de stabilire a metodelor de prelevare de probe și a metodelor de analiză pentru controlul nivelurilor de dioxine, de PCB-uri de tipul dioxinelor și de PCB-uri care nu sunt de tipul dioxinelor în anumite produse alimentare și de abrogare a Regulamentului (UE) nr. 589/2014 (JO L 92, 6.4.2017, p. 9).

prelevare de probe și a metodelor de analiză pentru controlul nivelurilor de dioxine, de PCB-uri de tipul dioxinelor și de PCB-uri care nu sunt de tipul dioxinelor în anumite produse alimentare se aplică în cazul dioxinelor și al PCB-urilor de tipul dioxinelor. Dispozițiile privind prelevarea de probe și analiza pentru controalele oficiale în legătură cu nivelurile de plumb, cadmiu, mercur și benzo(a)piren din produsele alimentare sunt stabilite în Regulamentul (CE) nr. 333/2007 al Comisiei (⁷).

- (4) Din motive de claritate și securitate juridică, este oportun să se realizeze unificarea dispozițiilor aplicabile prelevării de probe și analizei pentru substanțele farmacologic active într-un singur act juridic, precum în cazul micotoxinelor, al dioxinelor, al PCB-urilor de tipul dioxinelor, al plumbului, al cadmiului, al mercurului și al benzo(a)pirenului din produsele alimentare.
- (5) Deciziile 98/179/CE și 2002/657/CE ar trebui să fie, prin urmare, abrogate și înlocuite de prezentul regulament.
- (6) În conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1831/2003 al Parlamentului European și al Consiliului (⁸), coccidiostaticele și histomonostaticele pot fi utilizate ca aditivi pentru hrana animalelor, astfel că Regulamentul (CE) nr. 152/2009 (⁹) al Comisiei de stabilire a metodelor de eșantionare și analiză pentru controlul oficial al furajelor se aplică în cazul analizelor conținutului acestora în furaje. Cu toate acestea, prezentul regulament ar trebui să se aplice în cazul în care furajele sunt analizate în cadrul acțiunilor subsecvente desfășurate în cursul investigațiilor privind sursa probelor neconforme în cazurile de neconformitate suspectată sau confirmată cu normele Uniunii aplicabile utilizării sau reziduurilor substanțelor farmacologic active autorizate în medicamentele de uz veterinar sau ca aditivi pentru hrana animalelor sau cu normele Uniunii aplicabile utilizării sau reziduurilor substanțelor farmacologic active interzise sau neautorizate.
- (7) Pentru a asigura continuitatea în efectuarea controalelor oficiale și a altor activități oficiale privind reziduurile de substanțe farmacologic active și pentru a evita necesitatea revalidării imediate a tuturor metodelor, metodele care au fost validate înainte de data intrării în vigoare a prezentului regulament pot rămâne în uz pentru o perioadă limitată, sub rezerva cerințelor de la punctele 2 și 3 din anexa I la Decizia 2002/657/CE. Prin urmare, este oportun să se acorde statelor membre suficient timp pentru a aplica cerințele prevăzute în prezentul regulament în legătură cu toate metodele de analiză.
- (8) Măsurile prevăzute în prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru plante, animale, produse alimentare și hrană pentru animale,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

Obiect și domeniu de aplicare

Prezentul regulament stabilește norme privind metodele de analiză utilizate pentru prelevarea de probe și pentru analizele de laborator în ceea ce privește reziduurile de substanțe farmacologic active la animalele vii de la care se obțin produse alimentare, din părțile corpului acestora și din fluidele, excrementele, țesuturile, produsele de origine animală, subprodusele de origine animală, furaje și apă. De asemenea, acesta stabilește norme pentru interpretarea rezultatelor analitice ale respectivelor analize de laborator.

Prezentul regulament se aplică în cazul controalelor oficiale menite să verifice respectarea cerințelor privind prezența reziduurilor de substanțe farmacologic active.

(⁷) Regulamentul (CE) nr. 333/2007 al Comisiei din 28 martie 2007 de stabilire a metodelor de prelevare a probelor și de analiză pentru controlul nivelurilor de oligoelemente și de contaminanți rezultați în urma prelucrării din produsele alimentare (JO L 88, 29.3.2007, p. 29).

(⁸) Regulamentul (CE) nr. 1831/2003 al Parlamentului European și al Consiliului din 22 septembrie 2003 privind aditivii din hrana animalelor (JO L 268, 18.10.2003, p. 29).

(⁹) Regulamentul (CE) nr. 152/2009 al Comisiei din 27 ianuarie 2009 de stabilire a metodelor de eșantionare și analiză pentru controlul oficial al furajelor (JO L 54, 26.2.2009, p. 1).

Articolul 2

Definiții

În sensul prezentului regulament, se aplică definițiile de la articolul 2 din Regulamentul delegat (UE) 2019/2090 al Comisiei ⁽¹⁰⁾, din Regulamentul (UE) 2019/1871 al Comisiei ⁽¹¹⁾, de la articolul 2 din Regulamentul (CE) nr. 470/2009 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽¹²⁾ și din Regulamentul (CEE) nr. 315/93 al Consiliului ⁽¹³⁾.

Se aplică, de asemenea, următoarele definiții:

1. „recuperare absolută” înseamnă randamentul etapei finale a unui proces de analiză pentru un analit împărțit la cantitatea de analit din proba originală, exprimat în procente;
2. „acuratețe” înseamnă gradul de apropiere dintre rezultatul testului și valoarea de referință reală acceptată, determinat prin estimarea fidelității și a preciziei ⁽¹⁴⁾;
3. „eroare alfa (α)” înseamnă probabilitatea ca proba testată să fie conformă, chiar în cazul în care s-a obținut un rezultat neconform al măsurătorii;
4. „analit” înseamnă componenta unui sistem care urmează să fie analizată;
5. „substanță autorizată” înseamnă o substanță farmacologic activă autorizată pentru utilizare la animalele de la care se obțin produse alimentare în conformitate cu Directiva 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽¹⁵⁾;
6. „eroare beta (β)” înseamnă probabilitatea ca proba testată să fie de fapt neconformă, deși s-a obținut un rezultat conform al măsurătorii;
7. „eroare sistematică” înseamnă diferența dintre valoarea estimată a rezultatului testului și valoarea de referință acceptată;
8. „etalon” înseamnă o referință trasabilă de măsură, care reprezintă cantitatea de substanță în cauză într-un mod care leagă valoarea acesteia de o bază de referință;
9. „material de referință certificat” (MRC) înseamnă un material de referință, care este însoțit de documentația emisă de un organism delegat și care furnizează una sau mai multe valori ale proprietății specificate, cu incertitudini și trasabilități asociate, utilizând proceduri valabile ⁽¹⁶⁾;
10. „co-cromatografie” înseamnă o tehnică în care o substanță necunoscută este aplicată pe un suport cromatografic împreună cu unul sau mai mulți compuși cunoscuți, preconizându-se că identificarea substanței necunoscute se va realiza cu ajutorul comportamentului relativ al substanțelor necunoscute și cunoscute;
11. „studiu în colaborare” înseamnă analiza aceleiași (acelorași) probe cu aceeași metodă, în scopul determinării caracteristicilor de performanță a metodei în laboratoare diferite, studiul permițând calcularea erorii aleatorii de măsurare și a erorii sistematice de laborator pentru metoda utilizată;

⁽¹⁰⁾ Regulamentul delegat (UE) 2019/2090 al Comisiei din 19 iunie 2019 de completare a Regulamentului (UE) 2017/625 al Parlamentului European și al Consiliului în ceea ce privește cazurile de neconformitate suspectată sau confirmată cu normele Uniunii aplicabile utilizării sau reziduurilor substanțelor farmacologic active autorizate în medicamentele de uz veterinar sau ca aditivi pentru hrana animalelor sau cu normele Uniunii aplicabile utilizării sau reziduurilor substanțelor farmacologic active interzise sau neautorizate (JO L 317, 9.12.2019, p. 28.).

⁽¹¹⁾ Regulamentul (UE) 2019/1871 al Comisiei din 7 noiembrie 2019 privind valorile de referință pentru substanțele farmacologic active nepermise care sunt prezente în alimentele de origine animală și de abrogare a Deciziei 2005/34/CE [(JO L 289, 8.11.2019, p. 41).

⁽¹²⁾ Regulamentul (CE) nr. 470/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 6 mai 2009 de stabilire a procedurilor comunitare în vederea stabilirii limitelor de reziduuri ale substanțelor farmacologic active din alimentele de origine animală, de abrogare a Regulamentului (CEE) nr. 2377/90 al Consiliului și de modificare a Directivei 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului (JO L 152, 16.6.2009, p. 11).

⁽¹³⁾ Regulamentul (CEE) nr. 315/93 al Consiliului din 8 februarie 1993 de stabilire a procedurilor comunitare privind contaminanții din alimente (JO L 37, 13.2.1993, p. 1).

⁽¹⁴⁾ ISO 3534-1: 2006 *Statistics – Vocabulary and symbols – Part 1: General statistical terms and terms used in probability* (Statistică – Vocabular și simboluri – Partea 1: termeni de teoria probabilităților și statistică generală) (capitolul 1).

⁽¹⁵⁾ Directiva 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la produsele medicamentoase veterinare (JO L 311, 28.11.2001, p. 1).

⁽¹⁶⁾ JCGM 200:2008, *International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM)* [Vocabular internațional de metrologie – Concepte fundamentale și generale și termeni asociați (VIM)], ediția a treia, 2008: <https://www.iso.org/sites/JCGM/VIM-JCGM200.htm> [capitolul 5 Standarde de măsurare (etalone)].

12. „metodă de confirmare” înseamnă o metodă care furnizează informații complete sau complementare care permit identificarea fără echivoc a substanței și, după caz, cuantificarea acesteia în unul dintre următoarele moduri:
 - (a) la limita maximă de reziduuri sau la limita maximă pentru substanțele autorizate;
 - (b) la valorile de referință pentru substanțele interzise sau neautorizate pentru care se stabilește o valoare de referință;
 - (c) la nivelul cel mai scăzut posibil al concentrației pentru substanțele interzise sau neautorizate pentru care nu se stabilește nicio valoare de referință;
13. „factor de acoperire (k)” înseamnă un număr care exprimă nivelul de încredere dorit și care este asociat cu incertitudinea de măsurare extinsă;
14. „limită de decizie pentru confirmare (CC α)” înseamnă limita la care și de la care se poate concluziona, cu probabilitatea de eroare α , că o probă nu este conformă, iar valoarea $1 - \alpha$ înseamnă certitudinea statistică exprimată în procente că limita permisă a fost depășită;
15. „capacitatea de detecție a screeningului (CC β)” înseamnă cel mai mic conținut de analit care poate fi detectat sau cuantificat într-o probă cu o probabilitate de eroare β :
 - (a) în cazul substanțelor farmacologic active interzise sau neautorizate, CC β este concentrația minimă la care o metodă poate detecta sau cuantifica probe care conțin reziduuri de substanțe interzise sau neautorizate, cu o certitudine statistică de $1 - \beta$;
 - (b) în cazul substanțelor autorizate, CC β este concentrația la care metoda poate detecta concentrații sub limita permisă, cu o certitudine statistică de $1 - \beta$;
16. „material de probă îmbogățit” înseamnă o probă la care se adaugă o cantitate cunoscută din analitul care urmează să fie detectat sau cuantificat;
17. „studiu interlaboratoare” înseamnă organizarea, realizarea și evaluarea testelor pe aceeași (aceleași) probă (probe) de către două sau mai multe laboratoare, în condiții prestabilite, cu scopul de a evalua performanța testării, fie sub forma unui studiu în colaborare, fie sub forma unui test de competență;
18. „etalon intern” înseamnă o substanță care nu este conținută în probă și care are proprietăți fizico-chimice cât mai apropiate posibil de cele ale analitului care trebuie identificat sau cuantificat;
19. „nivel considerat” înseamnă concentrația unei substanțe sau a unui analit într-o probă care este semnificativă pentru determinarea conformității acestuia cu legislația în ceea ce privește:
 - (a) limita maximă de reziduuri sau limita maximă pentru substanțele autorizate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 124/2009 al Comisiei ⁽¹⁷⁾ și cu Regulamentul (UE) nr. 37/2010 al Comisiei ⁽¹⁸⁾;
 - (b) valorile de referință pentru substanțele interzise sau neautorizate pentru care se stabilește o valoare de referință în conformitate cu Regulamentul (UE) 2019/1871;
 - (c) nivelul cel mai scăzut posibil al concentrației din punct de vedere analitic pentru substanțele interzise sau neautorizate pentru care nu se stabilește nicio valoare de referință;
20. „nivelul cel mai scăzut etalonat” înseamnă concentrația cea mai scăzută pentru care a fost etalonat sistemul de măsurare;
21. „matrice” înseamnă materialul din care se prelevează o probă;
22. „efect matricial” înseamnă diferența de răspuns analitic dintre un etalon dizolvat în solvent și un etalon cu adaptarea matricei, fie fără o corecție utilizând un etalon intern, fie cu o corecție utilizând un etalon intern;

⁽¹⁷⁾ Regulamentul (CE) nr. 124/2009 al Comisiei din 10 februarie 2009 de stabilire a limitelor maxime pentru prezența coccidiostaticelor sau a histomonostaticelor în alimente în urma transferului inevitabil al acestor substanțe în furajele nevizate (JO L 40, 11.2.2009, p. 7).

⁽¹⁸⁾ Regulamentul (UE) nr. 37/2010 al Comisiei din 22 decembrie 2009 privind substanțele active din punct de vedere farmacologic și clasificarea lor în funcție de limitele reziduale maxime din produsele alimentare de origine animală (JO L 15, 20.1.2010, p. 1).

23. „etalon cu adaptarea matricei” înseamnă o matrice-martor (și anume, fără analit) la care se adaugă analitul într-un interval de concentrații după prelucrarea probei;
24. „etalon cu îmbogățirea matricei” înseamnă o matrice-martor (și anume, fără analit) care, înainte de extracția cu solvent și prelucrarea probei, este îmbogățită cu analitul respectiv într-un interval de concentrații;
25. „mărime măsurabilă” înseamnă acea mărime care este supusă măsurării;
26. „incertitudine de măsurare” înseamnă un parametru non-negativ asociat rezultatului măsurătorii, care caracterizează dispersia valorilor care ar putea fi atribuite în mod rezonabil mărimii măsurabile, pe baza informațiilor utilizate;
27. „criterii de performanță” înseamnă cerințe în materie de caracteristici de performanță, față de care este posibil să se aprecieze că o metodă de analiză este adecvată utilizării preconizate și dă rezultate fiabile;
28. „precizie” înseamnă gradul de apropiere dintre rezultatele testelor independente obținute în condiții stabilite, exprimat ca deviație standard sau coeficient de variație a rezultatelor testului;
29. „metodă calitativă” înseamnă o metodă de analiză care detectează sau identifică o substanță sau un grup de substanțe pe baza proprietăților chimice, biologice sau fizice;
30. „metodă cantitativă” înseamnă o metodă de analiză care determină cantitatea sau fracția masică a unei substanțe astfel încât să poată fi exprimată ca valoare numerică, în unități corespunzătoare;
31. „recuperare” înseamnă cantitatea corectată de recuperare a unui analit împărțită la cantitatea îmbogățită de analit din proba de matrice, exprimată ca procent;
32. „corecție de recuperare” înseamnă utilizarea etaloanelor interne, utilizarea unei curbe de etalonare a matricei, precum și utilizarea unui factor de corecție a recuperării și, de asemenea, a unei combinații a acestor abordări;
33. „material de referință” înseamnă un material suficient de omogen și de stabil în ceea ce privește una sau mai multe proprietăți specificate, despre care s-a stabilit că este adecvat pentru utilizarea sa preconizată într-un proces de măsurare sau la examinarea proprietăților nominale ⁽¹⁹⁾;
34. „efect matricial relativ” înseamnă diferența de răspuns analitic dintre un etalon dizolvat în solvent și un etalon cu adaptarea matricei, cu o corecție utilizând un etalon intern;
35. „repetabilitate” înseamnă precizia în condiții în care rezultatele testelor independente sunt obținute prin aplicarea aceleiași metode pe preparate de testare identice, în același laborator și de către același operator, folosind același echipament la intervale scurte de timp;
36. „reproductibilitate” înseamnă precizia în condiții în care rezultatele testelor sunt obținute prin aplicarea aceleiași metode pe preparate de testare identice în laboratoare diferite, de către operatori diferiți și folosind echipamente diferite ⁽²⁰⁾;
37. „robustețe” înseamnă susceptibilitatea unei metode de analiză la modificări ale condițiilor experimentale în care metoda poate fi aplicată în forma prezentată sau cu modificări minore specificate;
38. „metodă de screening” înseamnă o metodă care este utilizată pentru screeningul unei substanțe sau al unei clase de substanțe la nivelul considerat;
39. „concentrația țintă de screening” înseamnă concentrația mai mică sau egală cu $CC\beta$ la care o măsurătoare de screening clasifică proba ca fiind potențial neconformă „pozitivă la screening” și declanșează un test de confirmare;
40. „selectivitate” înseamnă capacitatea unei metode de a distinge între analitul măsurat și alte substanțe;
41. „studiu intralaborator” sau „validare internă” înseamnă un studiu analitic cu implicarea unui singur laborator, care utilizează o singură metodă la analiza unor materiale de testare identice sau diferite, în condiții diferite, în intervale de timp justificat de lungi;

⁽¹⁹⁾ Comisia Codex Alimentarius, Organizația Națiunilor Unite pentru Alimentație și Agricultură/Organizația Mondială a Sănătății, *Guidelines on analytical terminology* (Orientări privind terminologia de analiză) (CAC/GL 72-2009).

⁽²⁰⁾ ISO 5725-1:1994 *Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 1: General principles and definitions* [Acuratețea (fidelitatea și precizia) metodelor de măsurare și a rezultatelor – Partea 1: principii generale și definiții] (capitolul 3).

42. „adaos etalonat” înseamnă o procedură în care o fracție a probei este analizată ca atare, iar celorlalte cantități de testare li se adaugă, înainte de analiză, cantități cunoscute de analit etalon;
43. „analit etalon” înseamnă un analit de conținut și puritate cunoscute și certificate, care servește drept referință pe parcursul analizei;
44. „substanță” înseamnă materie cu compoziție constantă, caracterizată de entitățile care o compun și de anumite proprietăți fizice;
45. „cantitate de testare” înseamnă cantitatea de material prelevată din proba care face obiectul testării sau al examinării;
46. „fidelitate” înseamnă gradul de apropiere dintre valoarea medie obținută plecând de la o serie vastă de rezultate ale testelor și o valoare de referință acceptată;
47. „unități” înseamnă unitățile descrise în ISO 80000 ⁽²¹⁾ și în Directiva 80/181/CEE a Consiliului ⁽²²⁾;
48. „validare” înseamnă demonstrarea, prin examinare și furnizarea de probe concrete, a faptului că sunt îndeplinite cerințele specifice pentru o utilizare specifică preconizată ⁽²³⁾, prin intermediul unui studiu intralaborator sau al unui studiu în colaborare;
49. „reproductibilitate intralaborator” sau „precizie intermediară/reproductibilitate internă” înseamnă precizia de măsurare într-un set de condiții intralaborator într-un laborator specific.

Articolul 3

Metode de analiză

Statele membre se asigură că probele prelevate în conformitate cu articolul 34 din Regulamentul (UE) 2017/625 sunt analizate utilizând metode care respectă următoarele cerințe:

1. sunt documentate în instrucțiunile de test, de preferință în conformitate cu anexele la standardul ISO 78-2:1999 Chimie – Planuri de standarde – Partea 2: metode de analiză chimică ⁽²⁴⁾;
2. respectă criteriile de performanță și alte cerințe privind metodele de analiză prevăzute în capitolul 1 din anexa I la prezentul regulament;
3. au fost validate în conformitate cu cerințele prevăzute în capitolele 2 și 4 din anexa I la prezentul regulament;
4. permit asigurarea respectării valorilor de referință prevăzute în Regulamentul (UE) 2019/1871, identificarea prezenței substanțelor interzise și neautorizate și asigurarea respectării limitelor maxime, care au fost stabilite în temeiul Regulamentului (CEE) nr. 315/93 și al Regulamentului (CE) nr. 124/2009, precum și a limitelor maxime de reziduuri (LMR), care au fost stabilite în temeiul Regulamentelor (CE) nr. 1831/2003 și (CE) nr. 470/2009.

Articolul 4

Controlul calității

Statele membre asigură calitatea rezultatelor analizelor efectuate în temeiul Regulamentului (UE) 2017/625, în special prin monitorizarea rezultatelor testelor sau ale etalonărilor în conformitate cu ISO/IEC 17025:2017 Cerințe generale pentru competența laboratoarelor de încercări și etalonări și cu cerințele privind controlul calității în timpul analizei de rutină, astfel cum sunt prevăzute în capitolul 3 din anexa I la prezentul regulament.

⁽²¹⁾ ISO 80000-1:2009 *Quantities and units – Part 1: General (Introduction)* [Cantitățile și unitățile – Partea 1: generalități (introducere)].

⁽²²⁾ Directiva 80/181/CEE a Consiliului din 20 decembrie 1979 privind apropierea legislațiilor statelor membre referitoare la unitățile de măsură și de abrogare a Directivei 71/354/CEE (JO L 39, 15.2.1980, p. 40).

⁽²³⁾ ISO/IEC 17025:2017 *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories* (Cerințe generale pentru competența laboratoarelor de încercări și etalonări) (capitolul 3).

⁽²⁴⁾ ISO 78-2: 1999 *Chemistry – Layouts for standards – Part 2: Methods of chemical analysis* (Chimie – Planuri de standarde – Partea 2: metode de analiză chimică) (anexe).

*Articolul 5***Interpretarea rezultatelor**

- (1) Rezultatul unei analize este considerat neconform în cazul în care este egal cu sau depășește limita de decizie pentru confirmare (CCa).
- (2) Pentru substanțele autorizate pentru care s-a stabilit o LMR sau o limită maximă, limita de decizie pentru confirmare (CCa) este concentrația la care și de la care se poate decide, cu o certitudine statistică exprimată prin valoarea numerică $1 - \alpha$, că limita permisă a fost depășită.
- (3) Pentru substanțele neautorizate sau interzise sau pentru substanțele autorizate pentru care nu s-a stabilit nicio LMR sau nicio limită maximă în legătură cu o anumită specie sau cu un anumit produs, limita de decizie pentru confirmare (CCa) este nivelul cel mai scăzut al concentrației la care se poate decide, cu o certitudine statistică exprimată prin valoarea numerică $1 - \alpha$, că analitul respectiv este prezent.
- (4) Pentru substanțele farmacologic active neautorizate sau interzise, eroarea α este egală cu sau mai mică decât 1 %. Pentru toate celelalte substanțe, eroarea α este egală cu sau mai mică decât 5 %.

*Articolul 6***Metode de prelevare a probelor**

Statele membre se asigură că probele sunt prelevate, manipulate și etichetate în conformitate cu metodele detaliate de prelevare a probelor stabilite în anexa II la prezentul regulament.

*Articolul 7***Abrogări și măsuri tranzitorii**

Deciziile 2002/657/CE și 98/179/CE se abrogă de la data intrării în vigoare a prezentului regulament.

Cu toate acestea, până la 10 iunie 2026, cerințele prevăzute la punctele 2 și 3 din anexa I la Decizia 2002/657/CE continuă să se aplice în legătură cu metodele care au fost validate înainte de data intrării în vigoare a prezentului regulament.

*Articolul 8***Intrare în vigoare**

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

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

Adoptat la Bruxelles, 22 martie 2021.

Pentru Comisie
Președintele
Ursula VON DER LEYEN

ANEXA I

CAPITOLUL 1

CRITERIILE DE PERFORMANȚĂ ȘI ALTE CERINȚE APLICABILE METODELOR DE ANALIZĂ**1.1. Cerințe privind metodele de screening****1.1.1. Categoriile de metode adecvate de screening**

Se utilizează metode calitative, semicantitative sau cantitative ca metode adecvate de screening.

1.1.2. Cerințe privind metodele biologice, biochimice sau fizico-chimice de screening

Pentru substanțele interzise sau neautorizate, CC β trebuie să fie la nivelul cel mai scăzut posibil și, în orice caz, mai mică decât valoarea de referință pentru substanțele pentru care se stabilesc valori de referință în temeiul Regulamentului (UE) 2019/1871.

Pentru substanțele farmacologic active autorizate, CC β trebuie să fie mai mică decât LMR sau limita maximă.

În scopul screeningului, se utilizează numai acele metode de analiză pentru care se poate demonstra, într-un mod trasabil și documentat, că sunt validate și au un procentaj de rezultate fals conforme mai mic sau egal cu 5 % (eroare β). În cazul unui rezultat neconform suspect, rezultatul respectiv se confirmă printr-o metodă de confirmare.

Metodele cantitative de screening utilizate atât pentru screening, cât și pentru confirmare trebuie să îndeplinească aceleași cerințe în ceea ce privește acuratețea, intervalul și precizia descrise la punctele 1.2.2.1 și 1.2.2.2.

1.2. Cerințe privind metodele de confirmare**1.2.1. Cerințe generale pentru metodele de confirmare**

Pentru substanțele interzise sau neautorizate, CC α trebuie să fie la nivelul cel mai scăzut posibil. Pentru substanțele interzise sau neautorizate pentru care se stabilește o valoare de referință în temeiul Regulamentului (UE) 2019/1871, CC α trebuie să fie mai mică decât sau egală cu valoarea de referință respectivă.

Pentru substanțele autorizate, CC α trebuie să fie mai mare decât LMR sau limita maximă, însă cât mai aproape posibil de acestea.

În scopul confirmării, se utilizează numai metodele de analiză pentru care se poate demonstra, într-un mod trasabil și documentat, că sunt validate și că au un procent de false rezultate neconforme (eroare α) mai mic decât sau egal cu 1 % pentru substanțele interzise sau neautorizate sau mai mic decât sau egal cu 5 % pentru substanțele autorizate.

Metodele de confirmare furnizează informații despre compoziția chimică structurală a analitului. În consecință, metodele de confirmare bazate exclusiv pe analiza cromatografică fără utilizarea detecției prin spectrometrie de masă nu sunt adecvate, ca atare, pentru a fi utilizate ca metode de confirmare în cazul substanțelor farmacologic active interzise sau neautorizate. În cazul în care spectrometria de masă nu este adecvată pentru substanțele autorizate, se pot utiliza alte metode, cum ar fi metoda HPLC-DAD și -FLD sau o combinație a acestora.

În cazul în care este necesar în conformitate cu metoda de confirmare, se adaugă un etalon intern adecvat cantității de testare la începutul procedurii de extracție. În funcție de disponibilități, se utilizează fie forme de analit marcate cu un izotop stabil, recomandate în special pentru detecția prin spectrometrie de masă, fie compuși analogi, care sunt înrudiți îndeaproape din punct de vedere structural cu analitul. În cazul în care nu este posibil să se utilizeze un etalon intern adecvat, identificarea analitului se confirmă, de preferință, prin co-cromatografie⁽¹⁾. În acest caz se obține un singur pic, creșterea înălțimii (sau a suprafeței) intensificate a picului echivalând cu cantitatea de analit adăugată. În cazul în care acest lucru nu este posibil, se utilizează etaloane cu adaptarea matricei sau cu îmbogățirea matricei.

⁽¹⁾ Co-cromatografia este o metodă în care se împarte în două fracții extractul supus testării înainte de etapa sau etapele cromatografice. O fracție este analizată cromatografic ca atare. A doua fracție este amestecată cu analitul etalon care urmează să fie măsurat. Acest amestec este apoi analizat cromatografic. Cantitatea de analit etalon adăugată trebuie să fie apropiată de cantitatea de analit estimată în extract. Co-cromatografia este utilizată pentru a ameliora identificarea unui analit prin metode cromatografice, în special în cazul în care este imposibil să se utilizeze un etalon intern adecvat.

1.2.2. Criterii generale de performanță pentru metodele de confirmare

1.2.2.1. Fidelitatea prin recuperare

Pentru analizele repetate pe un material de referință certificat, deviația fracției masice medii, corectate cu recuperarea determinată experimental, de la valoarea certificată trebuie să respecte intervalele de fidelitate minimă din tabelul 1.

Tabelul 1

Fidelitatea minimă a metodelor cantitative

Fracția masică	Interval
$\leq 1 \mu\text{g/kg}$	Între -50% și $+20\%$
$> 1 \mu\text{g/kg}$ până la $10 \mu\text{g/kg}$	Între -30% și $+20\%$
$\geq 10 \mu\text{g/kg}$	Între -20% și $+20\%$

În cazul în care nu este disponibil niciun material de referință, se poate admite ca fidelitatea măsurărilor să fie evaluată în alte moduri, cum ar fi prin utilizarea de materiale cu valori atribuite în cadrul unor studii interlaboratoare sau prin adaosuri de analit sau de analiți în cantități cunoscute la o matrice-martor.

1.2.2.2. Precizie

Coeficientul de variație (CV) pentru analiza repetată a unui material de referință sau îmbogățit în condiții de reproductibilitate intralaborator nu trebuie să depășească nivelul calculat cu ecuația lui Horwitz. Ecuația este:

$$CV = 2^{(1 - 0,5 \log C)}$$

în care C reprezintă fracția masică exprimată ca putere (exponent) a lui 10 (de exemplu $1 \text{ mg/g} = 10^{-3}$). Pentru fracțiile masice mai mici de $120 \mu\text{g/kg}$, aplicarea ecuației lui Horwitz dă valori inacceptabil de ridicate. Prin urmare, coeficientul maxim de variație admis nu trebuie să fie mai mare decât valorile prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Coeficient de variație acceptabil

Fracția masică	Reproductibilitatea CV (%)
$> 1\ 000 \mu\text{g/kg}$	16 (adaptată din ecuația lui Horwitz)
$> 120 \mu\text{g/kg}$ - $1\ 000 \mu\text{g/kg}$	22 (adaptată din ecuația lui Horwitz)
10 - $120 \mu\text{g/kg}$	25 *
$< 10 \mu\text{g/kg}$	30 *

* Valoarea prezentată a coeficientului de variație (%) este orientativă și ar trebui să fie cât mai mică posibil.

Pentru analizele efectuate în condiții de repetabilitate, coeficientul de variație în condiții de repetabilitate trebuie să fie egal cu sau mai mic decât două treimi din valorile din tabelul 2.

1.2.3. Cerințe pentru separarea cromatografică

Pentru cromatografia în fază lichidă (LC) sau în fază gazoasă (GC), timpul de retenție minim acceptabil pentru analitul examinat/analizii examinați este de două ori timpul de retenție corespunzător volumului coloanei fără umplutură. Timpul de retenție al analitului în extract trebuie să corespundă celui al etalonului, al unui etalon cu adaptarea matricei sau al unui etalon cu îmbogățirea matricei cu o toleranță de $\pm 0,1$ minute. Pentru cromatografia rapidă, atunci când timpul de retenție este mai mic de două minute, este acceptabilă o deviație mai mică de 5 % din timpul de retenție. În cazul în care se utilizează un etalon intern, raportul dintre timpul de retenție

cromatografică al analitului și cel al etalonului intern, adică timpul de retenție relativ al analitului, trebuie să corespundă celui al etalonului, celui al etalonului cu adaptarea matricei sau celui al etalonului cu îmbogățirea matricei, cu o deviație maximă de 0,5 % pentru cromatografia în fază gazoasă și de 1 % pentru cromatografia în fază lichidă pentru metodele validate de la data intrării în vigoare a prezentului regulament.

1.2.4. Criterii specifice de performanță pentru spectrometria de masă

1.2.4.1. Detecția prin spectrometrie de masă

Detecția prin spectrometrie de masă se efectuează utilizând una dintre următoarele opțiuni:

1. înregistrarea spectrelor de masă complete (baleiaj complet sau full scan);
2. monitorizarea de ioni selectați (SIM);
3. tehnici secvențiale de spectrometrie de masă (MS^n), cum ar fi monitorizarea reacțiilor selectate (SRM);
4. o combinație de spectrometrie de masă (MS) sau tehnici secvențiale de spectrometrie de masă (MS^n) cu moduri adecvate de ionizare.

Atât spectrometria de masă de joasă rezoluție (LRMS, la rezoluția unitară pentru masă), cât și spectrometria de masă de înaltă rezoluție (HRMS), inclusiv, de exemplu, sectoarele cu dublă focalizare, timpul de zbor (TOF) și instrumentele Orbitrap sunt adecvate.

Pentru confirmarea identității unui analit în spectrometria de masă de înaltă rezoluție (HRMS), deviația masică a tuturor ionilor de diagnostic trebuie să fie mai mică de 5 ppm (sau, în cazul raportului masă/sarcină $m/z < 200$ sub 1 mDa). Pe baza acesteia, rezoluția efectivă ar trebui să fie selectată drept adecvată scopului stabilit, iar rezoluția trebuie să fie, în general, mai mare de 10 000 pentru întregul interval de masă la o vale de 10 % sau 20 000 la lățimea completă la jumătatea înălțimii maxime (FWHM).

În cazul în care determinarea prin spectrometrie de masă se realizează prin înregistrarea spectrelor complete (atât în cazul LRMS, cât și al HRMS), sunt adecvați numai ionii de diagnostic cu o intensitate relativă mai mare de 10 % în spectrul de referință al etalonului, al etalonului cu adaptarea matricei sau al etaloanelor cu îmbogățirea matricei. Ionii de diagnostic includ ionul molecular (în cazul în care este prezent la o intensitate ≥ 10 % din picul de bază) și ionii fragmentați caracteristici sau produși.

Selectarea ionului precursor: În cazul în care determinarea prin spectrometrie de masă se realizează prin fragmentare după selectarea ionului precursor, selectarea ionului precursor se efectuează la rezoluția unitară pentru masă sau la o rezoluție superioară. Ionul precursor selectat este ionul molecular, aducții caracteristici ai ionului molecular, ionii caracteristici produși sau unul dintre ionii izotopi ai acestora. În cazul în care selectarea ionului precursor are o fereastră de selectare a masei mai mare de un Dalton (de exemplu, în cazul achiziției independente de date), tehnica este considerată analiză de confirmare cu baleiaj complet.

Ioni fragmentați și produși: Ionii fragmentați sau produși selectați sunt fragmentul de diagnostic pentru analitul produsul măsurat. Tranzițiile neselective (de exemplu, cationul tropiliu sau pierderea de apă) se omit ori de câte ori este posibil. Abundența ionilor de diagnostic se determină pornind de la aria picului sau de la înălțimea cromatogramelor integrate cu ioni extrași. Acest lucru este valabil și în cazul în care, pentru identificare, se utilizează măsurători cu baleiaj complet. Raportul semnal/zgomot (S/N) al tuturor ionilor de diagnostic trebuie să fie mai mare sau egal cu trei la unu (3:1).

Intensități relative: Intensitățile relative ale ionilor de diagnostic (raportul ionic) sunt exprimate ca procent din intensitatea ionului sau a tranziției celei mai abundente. Raportul ionic trebuie determinat prin compararea spectrelor sau prin integrarea semnalelor urmelor de masă ale ionilor extrași. Raportul ionic al analitului care urmează să fie confirmat trebuie să corespundă cu cel al etaloanelor cu adaptarea matricei, cu cel al etaloanelor cu îmbogățirea matricei sau cu cel al soluțiilor etalon la concentrații comparabile, măsurate în aceleași condiții, cu o deviație relativă de ± 40 %.

Pentru toate analizele spectrometrice de masă, se determină cel puțin un raport ionic. Este preferabil ca ionii să fie obținuți în cadrul unui singur baleiaj, însă ionii pot proveni și din baleiaje diferite în cadrul aceleiași injectări (și anume, baleiaj complet și baleiaj fragmentat).

1.2.4.2. Identificare

Pentru selectarea modurilor de achiziție și a criteriilor de evaluare adecvate, se utilizează un sistem de puncte de identificare. Pentru confirmarea identității substanțelor dintr-o matrice pentru care se stabilește o LMR (utilizare autorizată), sunt necesare cel puțin patru puncte de identificare. Pentru substanțele neautorizate sau interzise, sunt necesare cinci puncte de identificare. Un punct poate proveni din separarea cromatografică. Tabelul 3 indică numărul de puncte de identificare pe care le produce fiecare dintre aceste tehnici. Pentru a îndeplini condițiile privind punctele de identificare necesare pentru confirmare, se pot adăuga puncte de identificare obținute prin tehnici diferite.

1. Toate analizele spectrometrice de masă se combină cu o tehnică de separare care are suficientă putere de separare și selectivitate pentru aplicația specifică. Tehnicile adecvate de separare sunt, printre altele, cromatografia în fază lichidă și în fază gazoasă, electroforeza capilară (CE) și cromatografia cu fluide supercritice (SFC). În cazul unui analit care prezintă un compus izobar sau izomer, acceptabilitatea timpului de retenție (și anume $\pm 0,5\%$ în cromatografia în fază gazoasă – GC și $\pm 1\%$ în cromatografia în fază lichidă – LC și cromatografia cu fluide supercritice – SFC) este obligatorie pentru a confirma identitatea acestuia.
2. Pot fi combinate maximum trei tehnici distincte pentru a obține numărul minim de puncte de identificare.
3. Modurile diferite de ionizare (de exemplu, ionizarea cu electroni și ionizarea chimică) sunt considerate tehnici diferite.

Tabelul 3

Puncte de identificare per tehnică

Tehnică	Puncte de identificare
Separare (mod GC, LC, SFC, CE)	1
Ion LR-MS	1
Selectarea ionului precursor la un interval de masă $< \pm 0,5$ Da	1 (indirect)
Ion produs LR-MS ⁿ	1,5
Ion HR-MS	1,5
Ion produs HR-MS ⁿ	2,5

Tabelul 4

Exemple de număr de tehnici și combinații de tehnici specifice punctelor de identificare (n = număr întreg)

Tehnică (tehnici)	Separare	Număr de ioni	Puncte de identificare
GC-MS (EI sau CI)	GC	n	1 + n
GC-MS (EI și CI)	GC	2 (EI) + 2 (CI)	1 + 4 = 5
GC-MS (EI sau CI) 2 derivați	GC	2 (derivat A) + 2 (derivat B)	1 + 4 = 5
LC-MS	LC	n (MS)	1 + n
GC- sau LC-MS/MS	GC sau LC	1 ion precursor + 2 ioni produși	1 + 1 + 2 × 1,5 = 5
GC- sau LC-MS/MS	GC sau LC	2 ioni precursori + 2 ioni produși	1 + 2 + 2 × 1,5 = 6
GC- sau LC-MS ³	GC sau LC	1 ion precursor + 1 ion produs MS ² + 1 ion produs MS ³	1 + 1 + 1,5 + 1,5 = 5
GC- sau LC-HRMS	GC sau LC	n	1 + n × 1,5

GC- sau LC-HRMS/MS	GC sau LC	1 ion precursor (interval de masă $\pm 0,5 Da$) + 1 ion produs	$1 + 1 + 2,5 = 4,5$
GC- sau LC-HRMS și HRMS/MS	GC sau LC	1 ion cu baleiaj complet + 1 ion produs ^a HRMS	$1 + 1,5 + 2,5 = 5$
GC- și LC-MS	GC și LC	2 ioni (GCMS) + 1 ion (LCMS)	$1 + 1 + 2 + 1 + 1 = 6$

^a Nu se obține niciun punct de identificare suplimentar pentru selectarea ionului precursor, în cazul în care acest ion precursor este același ion (sau un aduct ori un izotop) precum ionul HRMS monitorizat prin baleiaj complet.

1.2.5. Criterii de performanță specifice pentru determinarea unui analit prin cromatografie în fază lichidă asociată cu alte tehnici de detecție decât spectrometria de masă

Exclusiv pentru substanțele autorizate, următoarele tehnici pot fi utilizate ca alternativă la metodele bazate pe spectrometria de masă, cu condiția îndeplinirii criteriilor relevante pentru aceste tehnici:

1. fotospectrometria cu detecție cu raze de diode cu scanare completă (DAD) în cazul utilizării cu HPLC;
2. spectrofotometrie cu detecția fluorescenței (FLD) în cazul utilizării cu HPLC.

Cromatografia în fază lichidă cu detecție UV/VIS (lungime de undă unică) nu este adecvată, ca atare, pentru a fi utilizată ca metodă de confirmare.

1.2.5.1. Criterii de performanță pentru fotospectrometria cu șir de diode cu baleiaj complet

Criteriile de performanță pentru separarea cromatografică incluse în capitolul 1.2.3 trebuie să fie îndeplinite.

Maximele de absorbție în spectru UV ale analitului trebuie să prezinte aceeași lungime de undă ca cea a etalonului în matrice, cu o marjă maximă care este determinată de rezoluția sistemului de detecție. Pentru detecția cu șir de diode, această marjă maximă se situează în mod obișnuit într-un interval de ± 2 nm. Pentru sectoarele celor două spectre a căror absorbanta relativă este mai mare sau egală cu 10 %, spectrul analitului peste 220 nm nu trebuie să aibă un aspect vizual diferit față de spectrul etalonului. Acest criteriu este îndeplinit în cazul în care, în primul rând, sunt prezente aceleași maxime și, în al doilea rând, în cazul în care diferența dintre cele două spectre nu este, în niciun punct, mai mare de 10 % din absorbanta etalonului. În cazul utilizării unei biblioteci, a cercetărilor și a comparațiilor asistate de calculator, comparația datelor spectrale ale probelor oficiale cu acelea ale soluției de etalonare trebuie să depășească un factor de corespondență critic. Acest factor se determină în cursul procedurii de validare pentru fiecare analit pe baza spectrelor pentru care sunt respectate criteriile menționate anterior. Se verifică variabilitatea spectrelor induse de matricea probei și performanța detectorului.

1.2.5.2. Criterii de performanță pentru spectrofotometria cu detecția fluorescenței

Criteriile de performanță pentru separarea cromatografică incluse în capitolul 1.2.3 trebuie să fie îndeplinite.

Alegerea lungimilor de undă de excitație și de emisie în combinație cu condițiile cromatografice trebuie efectuată astfel încât să se reducă la minimum efectele componentelor interferenți în extractele din probele-martor. Ar trebui să existe cel puțin 50 de nanometri între lungimea de undă de excitație și cea de emisie.

Maxima picului celui mai apropiat în cromatogramă este distanțată de picul analitului desemnat la cel puțin o lățime totală a picului măsurată la 10 % din înălțimea maximă a picului analitului.

Aceasta se aplică moleculelor cu fluorescență naturală și moleculelor care prezintă fluorescență după transformare sau derivatizare.

CAPITOLUL 2

VALIDARE

2.1. Caracteristici de performanță care trebuie determinate pentru metodele de analiză

Prin validarea metodei, se demonstrează că metoda de analiză este în conformitate cu criteriile aplicabile în cazul caracteristicilor de performanță relevante. Scopurile diferite ale controalelor impun necesitatea unor categorii diferite de metode. Tabelul 5 stabilește caracteristica de performanță care trebuie verificată în funcție de tipul de metodă; prezentul capitol prezintă explicații suplimentare cu privire la fiecare parametru.

Tabelul 5

Clasificarea metodelor de analiză după caracteristicile de performanță care trebuie determinate

Metodă	Confirmare		Screening		
	Calitativă	Cantitativă	Calitativ	Semicantitativ	Cantitativ
Substanțe	A	A, B	A, B	A, B	A, B
Identificare în conformitate cu punctul 1.2	x	x			
CC α	x	x			
CC β	-		x	x	x
Fidelitate		x			x
Precizie		x		(x)	x
Efect matricial relativ/recuperare absolută *		x			x
Selectivitate/specificitate		x	x	x	x
Stabilitate #		x	x	x	x
Robustețe		x	x	x	x

x: Este necesar să se demonstreze, prin validare, că sunt îndeplinite cerințele pentru caracteristica de performanță.

(x) Nu este necesar să fie îndeplinite cerințele de precizie de la capitolul 1.2.2.2 pentru metodele de screening semicantitative. Cu toate acestea, precizia se determină pentru a demonstra caracterul adecvat al metodei pentru evitarea rezultatelor fals conforme în urma analizei.

A: substanțe interzise sau neautorizate

B: substanțe autorizate

În cazul în care datele referitoare la stabilitate pentru analiții dintr-o matrice sunt disponibile din literatura științifică sau provin de la un alt laborator, nu este necesar ca aceste date să fie determinate din nou de laboratorul în cauză. Cu toate acestea, o trimitere la datele disponibile referitoare la stabilitate în ceea ce privește analiții în soluție este acceptabilă numai dacă se aplică aceleași condiții.

* Relevanță pentru metodele MS cu scopul de a demonstra, prin validare, că sunt îndeplinite cerințele pentru caracteristicile de performanță. Efectul matricial relativ al metodei se determină în cazul în care acest efect nu a fost evaluat pe parcursul procedurii de validare. Recuperarea absolută a metodei se determină în cazul în care nu se utilizează niciun etalon intern sau nicio etalonare cu îmbogățirea matricei.

2.2. Fidelitate, repetabilitate și reproductibilitate intralaborator

Prezentul capitol conține exemple și referințe privind procedurile de validare. Se pot utiliza și alte abordări pentru a demonstra că metoda respectă criteriile de performanță, cu condiția ca acestea să atingă același nivel și aceeași calitate a informațiilor.

2.2.1. Validare clasică

Pentru calculul parametrilor după metodele clasice, este necesară realizarea mai multor experimente individuale. Fiecare caracteristică de performanță trebuie să fie determinată pentru fiecare variație importantă (a se vedea secțiunea 2.4). Pentru metodele multianalit, pot fi analizați simultan mai mulți analiți în cazul în care au fost excluse eventualele interferențe relevante. Pot fi determinate în același mod mai multe caracteristici de performanță. Astfel, pentru a reduce volumul de muncă, se recomandă combinarea pe cât posibil a experimentelor (de exemplu, repetabilitatea și reproductibilitatea intralaborator cu specificitatea, analiza probelor-martor pentru a determina limita de decizie pentru confirmare și testul de specificitate).

2.2.1.1. Fidelitate pe baza unui material de referință certificat

Este preferabil ca fidelitatea unei metode de analiză să fie determinată cu ajutorul materialului de referință certificat (MRC). Această metodă este descrisă în ISO 5725-4:1994 ⁽³⁾.

În continuare este prezentat un exemplu:

1. Se analizează șase replici de MRC în conformitate cu instrucțiunile de testare care se aplică metodei.
2. Se determină concentrația analitului prezent în fiecare probă de replică.
3. Se calculează media, deviația standard și coeficientul de variație (%) pentru aceste șase replici.
4. Se calculează fidelitatea împărțind concentrația medie detectată la valoarea certificată (măsurată în concentrație) și se înmulțește cu 100, pentru a exprima rezultatul în procente.

Fidelitatea (%) = (concentrația medie detectată corectată cu recuperarea) × 100/valoare certificată

2.2.1.2. Fidelitate pe baza probelor îmbogățite

În cazul în care nu este disponibil niciun material de referință certificat, fidelitatea metodei se determină prin experimente în care se utilizează o matrice-martor îmbogățită, cel puțin în conformitate cu următoarea schemă:

1. Pentru metodele validate de la data intrării în vigoare a prezentului regulament, se selectează materialul-martor, care se îmbogățeste la o concentrație de:
 - (a) 0,5 ⁽³⁾, 1,0 și 1,5 ori valoarea de referință; sau
 - (b) 0,1 ⁽⁴⁾, 1,0 și 1,5 ori LMR sau limita maximă pentru substanțele autorizate; sau
 - (c) 1,0, 2,0 și 3,0 ori nivelul cel mai scăzut etalonat pentru substanțele neautorizate (pentru care nu s-a stabilit o valoare de referință).
2. La fiecare nivel, analiza trebuie realizată cu șase replici.
3. Se analizează probele.
4. Se calculează concentrația detectată în fiecare probă.
5. Se calculează fidelitatea pentru fiecare probă cu ajutorul ecuației de mai jos și apoi se calculează fidelitatea medie și coeficientul de variație pentru cele șase rezultate la fiecare nivel de concentrație.

Fidelitatea (%) = (concentrația medie detectată corectată cu recuperarea) × 100/nivel de îmbogățire

Pentru metodele pentru substanțele autorizate validate înainte de data aplicării prezentului regulament, este suficientă o determinare a fidelității metodei utilizând șase părți alicote îmbogățite la o valoare de 0,5, 1,0 și 1,5 ori LMR sau limita maximă.

⁽³⁾ ISO 5725-4:2020 *Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 4: Basic methods for the determination of the trueness of a standard measurement method* [Acuratețea (fidelitatea și precizia) metodelor de măsurare și a rezultatelor – Partea 4: metode de bază pentru determinarea fidelității unei metode de măsurare standard] (clauza 3).

⁽³⁾ În cazul în care, pentru o substanță farmacologic activă nepermisă, validarea unei concentrații de 0,5 ori valoarea de referință nu este realizabilă în mod rezonabil, concentrația de 0,5 ori valoarea de referință poate fi înlocuită cu cea mai scăzută concentrație din intervalul 0,5-1,0 ori valoarea de referință, care este realizabilă în mod rezonabil.

⁽⁴⁾ În cazul în care, pentru o anumită substanță farmacologic activă, validarea unei concentrații de 0,1 ori LMR nu este realizabilă în mod rezonabil, concentrația de 0,1 ori LMR poate fi înlocuită cu cea mai scăzută concentrație din intervalul 0,1-0,5 ori LMR, care este realizabilă în mod rezonabil.

2.2.1.3. Repetabilitate

1. Pentru metodele validate de la data intrării în vigoare a prezentului regulament, se pregătește un set de probe de matrice-martor identice din aceeași specie. Acestea se îmbogățesc cu analitul pentru a obține concentrații echivalente cu:
 - (a) 0,5 ⁽⁵⁾, 1,0 și 1,5 ori valoarea de referință sau
 - (b) 0,1 ⁽⁶⁾, 1,0 și 1,5 ori LMR sau limita maximă pentru substanțele autorizate sau
 - (c) 1,0, 2,0 și 3,0 ori nivelul cel mai scăzut etalonat pentru substanțele neautorizate sau interzise, în cazul în care nu este aplicabilă nicio valoare de referință.
2. La fiecare nivel, analiza trebuie realizată cu minimum șase replici.
3. Se analizează probele.
4. Se calculează concentrația detectată în fiecare probă.
5. Se calculează concentrația medie, deviația standard și coeficientul de variație (%) ale probelor îmbogățite.
6. Se repetă aceste operațiuni cel puțin de încă două ori.
7. Se calculează concentrațiile medii globale, deviațiile standard (prin calcularea mediei deviației standard pătrate a momentelor individuale și prin prelevarea rădăcinii pătrate a acesteia) și coeficienții de variație pentru probele îmbogățite.

Pentru metodele pentru substanțele autorizate validate înainte de data intrării în vigoare a prezentului regulament, este suficientă o determinare a repetabilității cu matrice îmbogățite în concentrații de 0,5, 1,0 și 1,5 ori LMR sau limita maximă.

Alternativ, calculul repetabilității poate fi efectuat în conformitate cu ISO 5725-2: 2019 ⁽⁷⁾.

2.2.1.4. Reproducibilitate intralaborator

1. Pentru validările efectuate după data intrării în vigoare a prezentului regulament, se pregătește un set de probe din materialul de testare specificat (matrice identice sau diferite), îmbogățit cu analit (analizi) pentru a obține concentrații echivalente cu:
 - (a) 0,5⁽⁵⁾, 1,0 și 1,5 ori valoarea de referință sau
 - (b) 0,1⁽⁶⁾, 1,0 și 1,5 ori LMR sau limita maximă pentru substanțele autorizate sau
 - (c) 1,0, 2,0 și 3,0 ori nivelul cel mai scăzut etalonat pentru substanțele neautorizate sau interzise, în cazul în care nu este aplicabilă nicio valoare de referință.
2. Analiza se realizează la fiecare nivel de concentrație cu minimum șase replici de material-martor.
3. Se analizează probele.
4. Se calculează concentrația detectată în fiecare probă.

⁽⁵⁾ În cazul în care, pentru o substanță farmacologic activă nepermisă, validarea unei concentrații de 0,5 ori valoarea de referință nu este realizabilă în mod rezonabil, concentrația de 0,5 ori valoarea de referință poate fi înlocuită cu cea mai scăzută concentrație din intervalul 0,5-1,0 ori valoarea de referință, care este realizabilă în mod rezonabil.

⁽⁶⁾ În cazul în care, pentru o anumită substanță farmacologic activă, validarea unei concentrații de 0,1 ori LMR nu este realizabilă în mod rezonabil, concentrația de 0,1 ori LMR poate fi înlocuită cu cea mai scăzută concentrație din intervalul 0,1-0,5 ori LMR, care este realizabilă în mod rezonabil.

⁽⁷⁾ ISO 5725-2:2019 *Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 2: Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method* [Acuratețea (fidelitatea și precizia) metodelor de măsurare și a rezultatelor – Partea 2: metodă de bază pentru determinarea repetabilității și reproductibilității unei metode de măsurare standard] (clauza 3).

5. Se repetă aceste operațiuni cel puțin de încă două ori, cu loturi diferite de material-martor, operatori diferiți și cât mai multe condiții ambiante diferite posibil, de exemplu loturi diferite de reactivi, solvenți, temperaturi ambiante diferite, instrumente diferite sau o variație a altor parametri.
6. Se determină concentrația medie, deviația standard și coeficientul de variație (%) ale probelor îmbogățite.

Pentru metodele pentru substanțele autorizate validate înainte de data intrării în vigoare a prezentului regulament, este suficientă o determinare a reproductibilității intralaborator cu matrice îmbogățite în concentrații de 0,5, 1,0 și 1,5 ori LMR sau limita maximă.

Alternativ, calculul reproductibilității intralaborator/al preciziei intermediare se poate efectua, de asemenea, în conformitate cu ISO 5725-2:2019, ISO 11843-1:1997 ⁽⁸⁾, orientările Codex CAC/GL 59-2006 ⁽⁹⁾.

2.2.2. Validarea pe baza altor modele

Calculul parametrilor în conformitate cu alte modele impune necesitatea realizării unui plan de experimentare. În funcție de numărul diferitelor specii și de diferenții factori studiați, se stabilește un plan de experimentare. Prin urmare, prima etapă a întregii metode de validare este examinarea populațiilor de probe, care apoi sunt analizate în laborator pentru a stabili speciile cele mai importante și factorii care pot influența rezultatele măsurării. Abordarea factorială permite evaluarea incertitudinii de măsurare a rezultatelor testelor, obținute într-o varietate de condiții de testare într-un laborator dat, cum ar fi analiști diferiți, instrumente diferite, loturi diferite de reactivi, matrice diferite, durate diferite de testare și temperaturi de testare diferite. Ulterior, trebuie ales intervalul de concentrații într-un mod adaptat scopului, în conformitate cu LMR sau limita maximă pentru substanțele autorizate sau cu valoarea de referință sau nivelul cel mai scăzut etalonat pentru substanțele interzise sau neautorizate.

Abordarea factorială vizează stabilirea unor date fiabile de precizie și a unor date de măsurare prin variația controlată simultană a factorilor selectați. Aceasta permite evaluarea impactului combinat al efectelor factoriale și al efectelor aleatorii. Proiectul de experimentare permite, de asemenea, investigarea robusteții ⁽¹⁰⁾ metodei de analiză și determinarea deviației standard de reproductibilitate internă în matrice.

În cele ce urmează este prezentat un exemplu de abordare alternativă care utilizează un plan de proiectare experimentală ortogonală.

Pot fi examinați până la șapte factori (factori de zgomot). Studiul este conceput astfel încât precizia, fidelitatea (pe baza probelor îmbogățite), sensibilitatea, incertitudinea de măsurare și concentrațiile critice să poată fi determinate simultan prin punerea în aplicare a planului de experimentare.

Tabela 6

Exemplu de plan de proiectare experimental ortogonal cu șapte factori (I-VII), cu variații pe două niveluri (A/B) într-un studiu de validare cu opt cicluri (combinație de factori)

Factor	I	II	III	IV	V	VI	VII
Ciclul 01	A	A	A	A	A	A	A
Ciclul 02	A	A	B	A	B	B	B
Ciclul 03	A	B	A	B	A	B	B
Ciclul 04	A	B	B	B	B	A	A

⁽⁸⁾ ISO 11843-1:1997 *Capability of detection – Part 1: Terms and definitions* (Capacitatea de detecție – Partea 1: termeni și definiții).

⁽⁹⁾ Comisia Codex Alimentarius, Organizația Națiunilor Unite pentru Alimentație și Agricultură, Organizația Mondială a Sănătății, *Guidelines on estimation of uncertainty of results* (Orientări privind estimarea incertitudinii rezultatelor) (CAC/GL 59-2006).

⁽¹⁰⁾ Modificările condițiilor experimentale menționate pot consta în materiale de probă, analiști, condiții de depozitare, condiții ambiante și/sau pregătirea probelor. Pentru toate condițiile experimentale care, în practică, sunt supuse unor variații (de exemplu: stabilitatea reactivilor, compoziția probei, pH, temperatură), se indică toate variațiile care ar putea influența rezultatul analizei.

Ciclul 05	B	A	A	B	B	A	B
Ciclul 06	B	A	B	B	A	B	A
Ciclul 07	B	B	A	A	B	B	A
Ciclul 08	B	B	B	A	A	A	B

Calculul caracteristicilor metodei se efectuează astfel cum este descris de Jülicher et al. ⁽¹¹⁾.

2.2.3. Alte metode de validare

Se pot utiliza și alte abordări pentru a demonstra că metoda respectă criteriile de performanță care se aplică în cazul caracteristicilor de performanță, cu condiția ca acestea să atingă același nivel și aceeași calitate a informațiilor. Validarea poate fi, de asemenea, efectuată procedând la un studiu interlaboratoare definit de Codex Alimentarius, ISO sau IUPAC ⁽¹²⁾ sau prin alte metode, precum studiile intralaborator sau validarea internă ⁽¹³⁾. În cazul în care se aplică alte metode de validare, în protocolul de validare se definesc modelul și strategia de bază cu cerințele inițiale, ipotezele și formulele corespunzătoare sau, cel puțin, se fac trimiteri la disponibilitatea acestora.

2.3. Selectivitate/specificitate

Capacitatea de discriminare între analit și substanțele înrudite se determină în cea mai mare măsură posibilă. Se determină interferența omologilor, a izomerilor, a produșilor de degradare, a substanțelor endogene, a analogilor, a produselor metabolice ale reziduurilor de interes, a compușilor matriciali sau a oricărei alte substanțe care ar putea să interfereze și, dacă este necesar, metoda se modifică pentru a se evita interferențele identificate. Pentru determinarea specificității metodei, se utilizează următoarea abordare:

1. Se alege un set de compuși înrudiți chimic sau alte substanțe care pot fi întâlnite în probă odată cu compusul respectiv și se verifică dacă acestea ar putea interfera cu analiza analitului/analizilor țintă.
2. Se analizează un număr corespunzător de probe-martor reprezentative, de exemplu, loturi diferite sau loturi de specii de animale diferite ($n \geq 20$), și se verifică dacă există interferențe ale semnalelor, ale picurilor sau ale urmelor de ioni în zona respectivă, unde se presupune că eluează analitul țintă.
3. Se îmbogățesc probe-martor reprezentative până la o concentrație relevantă cu substanțe care pot să interfereze cu identificarea și/sau cuantificarea analitului și se investighează dacă substanța adăugată:
 - (a) poate conduce la o falsă identificare;
 - (b) împiedică identificarea analitului țintă;
 - (c) influențează semnificativ cuantificarea.

2.4. Robustețe

Metoda de analiză se testează cu privire la performanța sa continuă în diferite condiții experimentale, care includ, de exemplu, condiții diferite de prelevare de probe și variații minore care pot apărea în cadrul testării de rutină. Pentru testarea robusteții metodei, variațiile introduse la nivelul condițiilor experimentale ar trebui să fie minore. Se evaluează importanța acestor variații. Fiecare caracteristică de performanță se determină pentru toate variațiile minore pentru care s-a demonstrat că au un efect important asupra desfășurării testului.

⁽¹¹⁾ Jülicher, B., Gowik, P. și Uhlig, S. (1998) *Assessment of detection methods in trace analysis by means of a statistically based in-house validation concept* (Evaluarea metodelor de detecție în analiza urmelor prin intermediul unui concept de validare internă bazat pe statistici). *Analyst*, 120, 173.

⁽¹²⁾ IUPAC (1995), *Protocol for the design, conduct and interpretation of method-performance studies* (Protocolul pentru conceperea, realizarea și interpretarea studiilor privind performanța metodelor), *Pure & Applied Chem*, 67, 331.

⁽¹³⁾ Gowik, P., Jülicher, B. și Uhlig, S. (1998) *Multi-residue method for non-steroidal anti-inflammatory drugs in plasma using high performance liquid chromatography-photodiode-array detection. Method description and comprehensive in-house validation* (Metoda multireziduu pentru medicamentele antiinflamatoare non-steroidiene din plasmă prin cromatografia în fază lichidă de înaltă performanță-deteția cu șir de fotodiode. Descrierea metodei și validare internă cuprinzătoare), *J. Chromatogr.*, 716, 221.

2.5. Stabilitate

Se determină stabilitatea etalonului, a etalonului cu adaptarea matricei și/sau a etaloanelor cu îmbogățirea matricei sau a constituenților analitului sau ai matricei din probă în timpul depozitării sau al analizei, deoarece instabilitățile ar putea influența rezultatele testului.

În general, stabilitatea analitului este bine caracterizată în diferite condiții de depozitare. Experimentele efectuate pentru monitorizarea condițiilor de depozitare a etaloanelor și a probelor, care sunt efectuate în cadrul sistemului normal de acreditare și control al calității de laborator, pot furniza informațiile necesare. În cazul în care sunt disponibile date referitoare la stabilitate pentru analiții din matrice (de exemplu, pe baza informațiilor din partea LRUE, a datelor publicate etc.), nu este necesar ca aceste date să fie determinate de fiecare laborator. Cu toate acestea, trimiterea la datele disponibile în ceea ce privește stabilitatea analiților în soluție și în matrice este acceptabilă numai dacă se aplică aceleași condiții.

În cazul în care nu sunt disponibile datele necesare referitoare la stabilitate, ar trebui utilizate următoarele abordări.

2.5.1. Determinarea stabilității analitului în soluție

1. Se prepară soluții stoc proaspete de analit (analiți) și se diluează în conformitate cu instrucțiunile de testare pentru a obține părți alicote în număr suficient (de exemplu, 40) din fiecare concentrație aleasă. Se pregătesc probe din:
 - (a) soluții de analit utilizate pentru îmbogățire;
 - (b) soluții de analit utilizate pentru analiza finală;
 - (c) orice altă soluție de interes (de exemplu, etaloane derivate).
2. Se măsoară conținutul de analit din soluția proaspăt preparată în conformitate cu instrucțiunile de testare.
3. Se toarnă volume adecvate în recipiente corespunzătoare, se etichetează și se depozitează la lumina și temperatura din schema inclusă în tabelul 7. Timpul de depozitare se alege ținând seama de practica de analiză aplicată, în mod ideal până când sunt observabile primele fenomene de degradare în timpul identificării și/sau al cuantificării. În cazul în care nu se observă nicio degradare în timpul studiului de stabilitate, durata de depozitare a studiului de stabilitate este egală cu durata perioadei maxime de depozitare a soluției.
4. Se calculează concentrația analitului (analiților) din fiecare parte alicotă în comparație cu concentrația analitului din soluția proaspăt preparată, urmând formula de mai jos:

$$\text{Analit rămas (\%)} = C_i \times 100 / C_{\text{proaspăt}}$$

C_i = concentrația la momentul considerat i

$C_{\text{proaspăt}}$ = concentrația soluției proaspete.

Valoarea medie a cinci soluții replică depozitate nu trebuie să difere cu mai mult de 15 % față de valoarea medie a cinci soluții replică proaspăt preparate. Pentru calcularea diferenței procentuale, se utilizează valoarea medie a celor cinci soluții proaspăt preparate.

Tabelul 7

Schema de determinare a stabilității analitului în soluție

	-20 °C	+4 °C	+20 °C
Umbră	10 părți alicote	10 părți alicote	10 părți alicote
Lumină			10 părți alicote

2.5.2. Determinarea stabilității analitului (analiților) în matrice

1. Se utilizează, dacă este posibil, probe contaminate natural. În absența matricei contaminate natural, este recomandabil să se folosească o matrice-martor îmbogățită cu analit.

2. Dacă este disponibilă matricea contaminată natural, se determină concentrația în matrice, până matricea este încă proaspătă. Se depozitează alte părți alicote din matricea contaminată natural omogenizată la o temperatură mai mică sau egală cu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, dacă este necesar, și se determină concentrațiile analitului atât timp cât proba este păstrată în laborator.
3. În absența matricei contaminată natural, se prelevează matrice-martor și se omogenizează. Se împarte matricea în cinci părți alicote. Se adaugă analitul la fiecare parte alicotă, de preferință preparat într-o cantitate mică de soluție apoasă. Se analizează imediat o parte alicotă. Se depozitează părțile alicote rămase la cel puțin $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ sau la o temperatură inferioară în cazul în care este necesar și se analizează după depozitarea pe termen scurt, mediu și lung de care ține seama metoda de analiză aplicată.
4. Se înregistrează timpul maxim acceptabil de depozitare și condițiile optime de depozitare.

Valoarea medie a cinci soluții replică depozitate nu trebuie să difere cu mai mult de reproductibilitatea intralaborator a metodei față de valoarea medie a cinci soluții replică proaspăt preparate. Pentru calcularea diferenței procentuale, se utilizează valoarea medie a celor cinci soluții proaspăt preparate.

2.6. Limita de decizie pentru confirmare (CCa)

CCa se determină pentru metodele de confirmare. CCa se stabilește în condiții care respectă cerințele de identificare sau de identificare plus cuantificare, astfel cum sunt definite la capitolul 1 „Criterii de performanță și alte cerințe aplicabile metodelor de analiză”.

Pentru controlul conformității probelor, incertitudinea de măsurare standard combinată a fost deja luată în considerare în valoarea CCa (limita de decizie pentru confirmare).

1. Pentru substanțele farmacologic active neautorizate sau interzise, CCa se calculează după cum urmează:

- (a) Metoda 1: prin metoda curbei de etalonare (denumită aici valoare critică a variabilei de stare nete) în conformitate cu standardul ISO 11843-1:1997⁽¹⁴⁾. În acest caz, se utilizează material-martor, îmbogățit la valoarea de referință sau la nivelul cel mai scăzut etalonat și peste acest nivel, cu increment egal. Se analizează probele. După identificare, se reprezintă semnalul, dacă este posibil, sau concentrația recalculată față de concentrația adăugată. Limita de decizie este egală cu concentrația corespunzătoare ordonatei la origine plus de 2,33 ori deviația standard a reproductibilității intralaborator la valoarea ordonatei la origine. Această metodă se aplică numai testelor cantitative. Limitele de decizie obținute cu această abordare se verifică prin analizarea matricei-martor îmbogățite la limita de decizie calculată.
- (b) Metoda 2: analizând cel puțin 20 de materiale-martor reprezentative pentru fiecare matrice, pentru a putea calcula raportul semnal-zgomot în fereastra în care este așteptat analitul. Se poate utiliza ca limită de decizie valoarea echivalentă cu de trei ori raportul semnal-zgomot. Această metodă se aplică testelor cantitative și calitative. Limitele de decizie obținute cu această abordare se verifică prin analizarea matricei-martor îmbogățite la limita de decizie calculată.
- (c) Metoda 3: $CCa = \text{nivelul cel mai scăzut etalonat} + k \text{ (unilateral, 99 \%)} \times \text{incertitudinea de măsurare standard (combinată) la nivelul cel mai scăzut etalonat}$

Pentru substanțele farmacologic active neautorizate sau interzise, în funcție de experimentul de validare (și gradele sale de libertate respective), distribuția t poate fi aplicată în mod rezonabil sau – dacă se ia ca bază distribuția Gauss (unilaterală, $n = \infty$) – se utilizează un factor k egal cu 2,33.

Reproductibilitatea intralaborator și fidelitatea sunt adecvate pentru a defini incertitudinea de măsurare standard (combinată), dacă este determinată prin luarea în considerare a tuturor factorilor de influență relevanți.

Metoda 2 pentru calcularea CCa poate fi utilizată numai până la 1 ianuarie 2026 în cazul metodelor validate înainte de data intrării în vigoare a prezentului regulament. Pentru metodele validate după intrarea în vigoare a prezentului regulament, se utilizează numai metodele 1 sau 3.

⁽¹⁴⁾ ISO 11843-1:1997 *Capability of detection – Part 1: Terms and definitions* (Capacitatea de detecție – Partea 1: termeni și definiții).

2. Pentru substanțele autorizate, CC α se calculează după cum urmează:

- (a) Pentru substanțele autorizate din combinațiile matrice/specie pentru care a fost stabilită o LMR sau o limită maximă:
- (i) Metoda 1: prin metoda curbei de etalonare (denumită aici valoare critică a variabilei de stare nete) în conformitate cu standardul ISO 11843-1:1997. În acest caz, se utilizează material-martor, îmbogățit la LMR sau la limita maximă și peste acest nivel, cu increment egal. Se analizează probele. După identificare, se reprezintă semnalul, dacă este posibil, sau concentrația recalculată față de concentrația adăugată. Limita de decizie este egală cu concentrația corespunzătoare LMR sau limitei maxime plus de 1,64 ori deviația standard a reproductibilității intralaborator la limita permisă ($\alpha = 5\%$).
- (ii) Metoda 2: $CC\alpha = LMR$ (sau limita maximă) + k (unilateral, 95 %) \times incertitudinea de măsurare standard (combinată) la LMR sau limita maximă.

Pentru substanțele autorizate, în funcție de experimentul de validare (și gradele sale de libertate respective), distribuția t poate fi aplicată în mod rezonabil sau – dacă se ia ca bază distribuția Gauss (unilaterală, $n = \infty$) – se utilizează un factor k egal cu 1,64.

Reproductibilitatea intralaborator și fidelitatea sunt adecvate pentru a defini incertitudinea de măsurare standard (combinată), dacă este determinată prin luarea în considerare a tuturor factorilor de influență relevanți.

Pentru substanțele farmacologic active pentru care se stabilește LMR pentru suma diferitelor substanțe, CC α a substanței cu cea mai mare concentrație din probă se utilizează ca CC α pentru a evalua suma substanțelor din proba măsurată.

- (b) Pentru substanțele autorizate pentru combinațiile matrice/specie pentru care nu a fost stabilită nicio LMR, nu trebuie să fie prezente reziduuri, cu excepția cazului în care a avut loc un tratament autorizat în conformitate cu articolul 11 din Directiva 2001/82/CE. Pentru substanțele autorizate pentru care nu a fost stabilită nicio LMR, pentru calcularea CC α se utilizează LMR în cascadă, stabilită în temeiul Regulamentului de punere în aplicare (UE) 2018/470 al Comisiei ⁽¹⁵⁾. Se aplică metoda 1 sau 2 de la punctul de mai sus, însă „LMR” se referă la „0,5 ori LMR în cascadă, valoarea-țintă fiind 0,1 ori LMR în cascadă, atunci când este posibil în mod rezonabil”.

2.7. Capacitatea de detecție pentru screening (CC β)

CC β se determină pentru metodele de screening. CC β se stabilește astfel cum se prevede la capitolul 1 „Criterii de performanță și alte cerințe aplicabile metodelor de analiză” din prezenta anexă și în conformitate cu cerințele prevăzute în tabelul 5. Cu toate acestea, nu este necesar să se aplice toate cerințele de identificare (a se vedea punctele 1.2.3, 1.2.4, 1.2.5) pentru metodele de screening.

1. Pentru substanțele farmacologic active neautorizate sau interzise, se asigură o eroare β maximă de 5 %. CC β se calculează după cum urmează:

- (a) Metoda 1: metoda curbei de etalonare (denumită aici valoare minimă detectabilă a variabilei de stare nete) în conformitate cu standardul ISO 11843-1:1997. În acest caz, se utilizează un material-martor reprezentativ, îmbogățit la valoarea de referință și sub acest nivel sau, dacă nu s-a stabilit nicio valoare de referință, în jurul concentrației țintă de screening, cu increment egal. Se analizează probele. Se reprezintă semnalul față de concentrația adăugată. Capacitatea de detecție este egală cu concentrația corespunzătoare la concentrația țintă de screening plus de 1,64 ori deviația standard a reproductibilității intralaborator pentru conținutul mediu măsurat la concentrația țintă de screening. Extrapolarea cu mult sub nivelul cel mai scăzut de îmbogățire (< 50 % din nivelul cel mai scăzut de îmbogățire) se confirmă prin date experimentale în etapa de validare.
- (b) Metoda 2: investigarea materialului-martor îmbogățit la niveluri de concentrație care se situează la concentrația țintă de screening sau peste acest nivel. Pentru fiecare nivel de concentrație, se analizează 20 de probe martor îmbogățite pentru a se asigura o bază fiabilă pentru această determinare. În acest caz, capacitatea de detecție a metodei este egală cu nivelul de concentrație la care nu mai rămân decât 5 % sau mai puțin false rezultate conforme.
- (c) Metoda 3: $CC\beta =$ concentrația țintă de screening + k (unilateral, 95 %) \times incertitudinea de măsurare standard (combinată) la concentrația țintă de screening sau peste acest nivel.

⁽¹⁵⁾ Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2018/470 al Comisiei din 21 martie 2018 referitor la normele detaliate privind limita maximă de reziduuri care trebuie luată în considerare în scopul controlului produselor alimentare derivate din animale care au fost tratate în UE în temeiul articolului 11 din Directiva 2001/82/CE (JO L 79, 22.3.2018, p. 16).

Pentru substanțele farmacologic active neautorizate sau interzise, în funcție de experimentul de validare (și gradele sale de libertate respective), distribuția t poate fi aplicată în mod rezonabil sau, dacă se ia ca bază distribuția Gauss (unilaterală, $n = \infty$), se utilizează un factor k egal cu 1,64.

Reproductibilitatea intralaborator și fidelitatea sunt adecvate pentru a defini incertitudinea de măsurare standard (combinată), dacă este determinată prin luarea în considerare a tuturor factorilor de influență relevanți.

2. Pentru substanțele autorizate, se asigură o eroare β maximă de 5 %. $CC\beta$ se calculează după cum urmează:

- (a) Metoda 1: prin metoda curbei de etalonare (denumită aici valoare minimă detectabilă a variabilei de stare nete) în conformitate cu standardul ISO 11843-1:1997. În acest caz, se utilizează material-martor reprezentativ, îmbogățit la limita permisă și sub acest nivel, începând de la concentrația țintă de screening, cu increment egal. Se analizează probele și se identifică analitul (analizei). Se calculează deviația standard a conținutului mediu măsurat la concentrația țintă de screening.

Capacitatea de detecție este egală cu concentrația corespunzătoare la concentrația țintă de screening plus de 1,64 ori deviația standard a reproductibilității intralaborator pentru conținutul mediu măsurat la concentrația țintă de screening.

- (b) Metoda 2: prin investigarea materialului-martor îmbogățit la niveluri de concentrație care se situează sub limita permisă. Pentru fiecare nivel de concentrație, se analizează 20 de probe martor îmbogățite pentru a se asigura o bază fiabilă pentru această determinare. În acest caz, capacitatea de detecție a metodei este egală cu nivelul de concentrație la care nu mai rămân decât 5 % sau mai puțin false rezultate conforme.

- (c) Metoda 3: $CC\beta = \text{concentrația țintă de screening} + k \text{ (unilateral, 95 \%)} \times \text{incertitudinea de măsurare standard (combinată) la concentrația țintă de screening sau peste acest nivel.}$

Pentru substanțele autorizate, în funcție de experimentul de validare (și gradele sale de libertate respective), distribuția t poate fi aplicată în mod rezonabil sau, dacă se ia ca bază distribuția Gauss (unilaterală, $n = \infty$), se utilizează un factor k egal cu 1,64 (indiferent dacă se utilizează o LMR în cascadă sau o LMR obișnuită).

Reproductibilitatea intralaborator și fidelitatea sunt adecvate pentru a defini incertitudinea de măsurare standard (combinată), dacă este determinată prin luarea în considerare a tuturor factorilor de influență relevanți.

Pentru substanțele farmacologic active pentru care se stabilește LMR pentru suma diferitelor substanțe, $CC\beta$ a substanței cu cea mai mare concentrație din probă se utilizează ca $CC\beta$ pentru a evalua suma substanțelor din proba măsurată.

2.8. Curbele de etalonare

În cazul în care curbele de etalonare sunt utilizate pentru cuantificare:

1. se utilizează, de preferință, cel puțin cinci niveluri echidistante (inclusiv zero) pentru a construi curba;
2. se descrie zona de acțiune a curbei de etalonare;
3. se descriu modelul matematic al curbei și ajustarea datelor la curbă (coeficient de determinare R^2);
4. se descriu intervalele de acceptabilitate a parametrilor curbei.

Pentru curbele de etalonare bazate pe o soluție etalon, etaloane cu adaptarea matricei sau etaloane cu îmbogățirea matricei se indică intervale acceptabile pentru parametrii curbei de etalonare, care pot varia de la o serie la alta.

2.9. Recuperare absolută

Recuperarea absolută a metodei se determină în cazul în care nu se utilizează niciun etalon intern sau nicio etalonare cu îmbogățirea matricei.

Atunci când sunt îndeplinite cerințele de fidelitate, astfel cum sunt prevăzute în tabelul 1, se poate utiliza un factor de corecție fix. În caz contrar, se utilizează factorul de recuperare obținut pentru lotul respectiv. Alternativ, se utilizează procedura de adăugare standard ⁽¹⁶⁾ sau un etalon intern în locul utilizării unui factor de corecție a recuperării.

Recuperarea absolută se calculează pentru cel puțin șase loturi reprezentative de matrice.

O parte alicotă de matrice-martor se îmbogățește cu analitul respectiv înainte de extracție, iar o a doua parte alicotă de matrice-martor se îmbogățește după prepararea probei la un nivel de concentrație relevant și se determină concentrația analitului.

Recuperarea se calculează după cum urmează:

$$\text{Rec (analit)} = (\text{etalon cu îmbogățirea matricei}) / (\text{etalon cu adaptarea matricei}) \times 100$$

2.10. Efecte matriciale relative

Efectul matricial relativ se determină în toate cazurile. Acest lucru poate fi realizat fie în cadrul validării, fie în cadrul unor experimente separate. Calculul efectului matricial relativ se efectuează pentru cel puțin 20 de loturi-martor (matrice/specie) diferite, în conformitate cu domeniul de aplicare al metodei, de exemplu, specii diferite care trebuie acoperite.

Matricea-martor se îmbogățește după extracție cu analitul respectiv la valoarea de referință, la LMR sau la limita maximă și se analizează împreună cu o soluție pură de analit.

Efectul matricial relativ sau factorul de matrice (MF) se calculează după cum urmează:

$$\text{MF (standard)} = \frac{\text{aria picului pentru MMS standard}}{\text{aria picului soluției standard}}$$

$$\text{MF (IS)} = \frac{\text{aria picului MMSIS}}{\text{aria picului soluției IS}}$$

$$\text{MF (standard normalizat pentru IS)} = \frac{\text{MF (standard)}}{\text{MF (IS)}}$$

IS: etalon intern

MMS: etalon cu adaptarea matricei

Coeficientul de variație nu trebuie să fie mai mare de 20 % pentru MF (standard normalizat pentru IS).

CAPITOLUL 3

CONTROLUL CALITĂȚII ÎN TIMPUL ANALIZEI DE RUTINĂ – VERIFICAREA CONTINUĂ A PERFORMANȚEI METODEI

Trebuie respectate cerințele de asigurare a calității rezultatelor analizelor din capitolul 7.7 din ISO/IEC 17025:2017 ⁽¹⁷⁾.

În timpul analizei de rutină, analiza materialelor de referință certificate (MRC) este opțiunea preferabilă pentru a furniza dovezi privind performanța metodei. Deoarece MRC care conțin analiți relevanți la nivelurile de concentrație necesare sunt rareori disponibile, pot fi utilizate ca alternativă și materialele de referință furnizate și caracterizate de LRUE sau de laboratoare care dețin o acreditare ISO/IEC 17043:2010 ⁽¹⁸⁾. Ca o altă alternativă, se pot utiliza și materiale de referință interne, controlate în mod regulat.

Verificarea continuă a performanței metodei în timpul analizei de rutină ar trebui efectuată în etapa de screening și în etapa de confirmare.

⁽¹⁶⁾ Cantitatea de analit etalon adăugată se poate situa, de exemplu, între de două și de cinci ori cantitatea de analit estimată în probă. Această metodă permite determinarea conținutului unui analit în probă ținând seama de recuperarea procedurii de analiză respectiv.

⁽¹⁷⁾ ISO/IEC 17025: 2017 *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories* (Cerințe generale pentru competența laboratoarelor de încercări și etalonări) (capitolul 7.7).

⁽¹⁸⁾ ISO/IEC 17043:2010 *Conformity assessment – General requirements for proficiency testing* (Evaluarea conformității – Cerințe generale pentru încercările de competență).

1. Pentru etapa de screening:

Pentru fiecare serie (lot) de analize efectuate, se analizează simultan un set de probe de control al calității, după cum urmează:

- (a) o probă de control pentru adecvarea sistemului instrumentului, în mod ideal specifică metodei;
- (b) probe de control al calității, îmbogățite la o concentrație apropiată de concentrația țintă de screening și, în mod ideal, la $CC\beta$ de screening pentru substanțele farmacologic active autorizate, precum și pentru substanțele interzise sau neautorizate;
- (c) o probă de control conformă (probe martor) și, dacă este cazul, probe martor de reactiv.

2. Pentru etapa de confirmare:

Pentru fiecare serie (lot) de analize efectuate, se analizează simultan un set de probe de control al calității, după cum urmează:

- (a) o probă de control pentru adecvarea sistemului instrumentului, în mod ideal specifică metodei;
- (b) probe de control al calității, îmbogățite la o concentrație apropiată de LMR sau limita maximă pentru substanțele farmacologic active autorizate sau aproape de valoarea de referință sau nivelul cel mai scăzut etalonat pentru substanțe interzise sau neautorizate (probe de control neconforme);
- (c) o probă de control conformă (probe martor) și, dacă este cazul, probe martor de reactiv.

Se recomandă următoarea ordine pentru probele de control al calității: proba de control pentru adecvarea sistemului instrumentului, proba de control conformă, proba (probele) de confirmat, din nou proba de control conformă și proba de control al calității îmbogățită (probe de control neconforme).

Pentru metodele cantitative cu fiecare lot de probe oficiale, se analizează și se măsoară o curbă de etalonare înainte sau după probele enumerate mai sus.

Dacă este posibil, fidelitatea (pe baza probelor îmbogățite) a tuturor analiților țintă din probele de control neconforme se evaluează prin intermediul unor diagrame de control al calității în conformitate cu capitolul 7.7 din ISO/IEC 17025:2017. În cazul în care acest lucru necesită un număr disproporționat de mare de determinări ale fidelității, numărul de analiți poate fi redus la un număr de analiți reprezentativi.

CAPITOLUL 4

EXTINDEREA DOMENIULUI DE APLICARE VALIDAT AL UNEI METODE VALIDATE ANTERIOR

Uneori este necesar să se extindă domeniul de aplicare al unei metode validate anterior în mod cuprinzător. În aceste cazuri, extinderea domeniului de aplicare ar trebui realizată într-un mod eficient și solid din punct de vedere analitic. Acest lucru se poate realiza prin efectuarea unei validări pe un număr redus de probe (de exemplu, jumătate din numărul de probe) în comparație cu o validare completă.

Cu toate acestea, tipul și numărul modificărilor care urmează să fie validate într-un singur sistem redus de validare se bazează întotdeauna pe cunoștințele de specialitate și pe experiențele anterioare, de exemplu, o modificare a tehnicii de detecție ar necesita, în orice caz, o validare completă.

În general, pentru a asigura valabilitatea continuă a metodei, performanța acesteia se monitorizează continuu și se compară cu parametrii de validare obținuți inițial. În mod ideal, acest control continuu al performanței analitice este conceput astfel încât datele lipsă pentru o validare completă să poată fi colectate în timp (de exemplu, cu câteva puncte de date din probele de control al calității din fiecare serie analitică).

4.1. Extinderea metodelor în ceea ce privește intervalul de concentrații

Ca urmare a modificărilor LMR-urilor, a limitelor maxime și a valorilor de referință, poate deveni necesară ajustarea intervalului de concentrații pentru care este validată o metodă. Într-un astfel de caz, aplicarea unui sistem de validare redus este acceptabilă.

Curbele de etalonare pentru intervalul modificat ar trebui pregătite în conformitate cu procedura validată. Se analizează loturi diferite îmbogățite la diferite niveluri de concentrație (a se vedea punctele 2.2.1, 2.2.2). Fidelitatea, repetabilitatea și reproductibilitatea intralaborator/precizia intermediară ar trebui să se încadreze într-un interval acceptabil prin comparație cu cele ale metodei validate inițial. După caz, se efectuează o recalculare a $CC\beta$ (metode de screening) și $CC\alpha$ (metode de confirmare).

4.2. Extinderea metodelor în ceea ce privește substanțele suplimentare

În general, extinderea metodei la compuși suplimentari este posibilă numai în cazul analiților care au o structură similară și caracteristici similare celor deja incluși în metoda de analiză. Într-un astfel de caz, aplicarea unui sistem de validare redus este acceptabilă. De asemenea, nu este permisă nicio abatere de la descrierea metodei.

Curbele de etalonare pentru substanțele suplimentare se pregătesc în conformitate cu procedura validată. Se analizează loturi diferite de materiale matriciale îmbogățite la diferite niveluri de concentrație (a se vedea punctele 2.2.1, 2.2.2). Fidelitatea, repetabilitatea și reproductibilitatea intralaborator/precizia intermediară ar trebui să se situeze într-un interval comparabil cu cel al celorlalți analiți ai metodei validate inițial și în conformitate cu cerințele stabilite la punctul 1.2.2. Trebuie efectuat un calcul al $CC\beta$ (metode de screening) și $CC\alpha$ (metode de confirmare) pentru noii analiți.

4.3. Extinderea metodelor în ceea ce privește matricele/speciile

Includerea de noi matrice sau specii într-o metodă de analiză deja validată presupune întotdeauna o decizie care se ia de la caz la caz, bazată pe cunoștințele și experiența acumulată până în prezent cu metoda și experimentele preliminare de evaluare a potențialelor efecte matriciale și interferențe. În general, acest lucru va fi posibil numai pentru matricele care prezintă proprietăți similare și pentru analiții necritici (stabilitate, detectabilitate).

Curbele de etalonare (standard sau matriciale) trebuie pregătite în conformitate cu procedura validată. Se analizează loturi diferite de material matricial îmbogățite la diferite niveluri de concentrație (a se vedea punctele 2.2.1, 2.2.2). Fidelitatea, repetabilitatea și reproductibilitatea intralaborator/precizia intermediară ar trebui să se situeze într-un interval acceptabil față de cele ale metodei validate inițial și în conformitate cu cerințele stabilite la punctul 1.2.2. În funcție de abordarea de validare, ar putea fi necesară o recalculare a $CC\beta$ (metode de screening) sau $CC\alpha$ (metode de confirmare).

În cazul în care rezultatele nu se încadrează într-un interval acceptabil prin comparație cu valorile matricei inițiale, va fi necesară o validare completă suplimentară pentru a determina parametrii de performanță specifici matricei/speciei.

În cazurile în care LMR-urile pentru o anumită substanță diferă pentru anumite matrice, va fi foarte probabil dificil să se adapteze domeniul de aplicare al metodei la matricea/specia și concentrația suplimentară, deoarece, în acest caz, trebuie luate în considerare două modificări. În astfel de cazuri, se recomandă o validare completă.

ANEXA II

PROCEDURILE DE PRELEVARE A PROBELOR ȘI TRATAMENTUL OFICIAL AL PROBELOR**1. Cantitatea de probe**

Cantitatea minimă de probe se definește în cadrul programului național de control al reziduurilor. Cantitățile minime de probe trebuie să fie suficiente pentru a permite laboratoarelor aprobate să efectueze procedurile analitice necesare pentru realizarea analizelor de screening și de confirmare. În special pentru păsări de curte, acvacultură, iepuri, vânat de crescătorie, reptile și insecte, o probă este formată dintr-unul sau mai multe animale, în funcție de cerințele metodelor de analiză. Pentru ouă, dimensiunea probei este de cel puțin 12 ouă sau mai multe, în conformitate cu metodele de analiză utilizate. În cazul în care este necesar să se analizeze mai multe categorii de substanțe într-o singură probă prin metode de analiză diferite, dimensiunea probei se mărește în consecință.

2. Divizarea în subprobe

Cu excepția cazului în care este imposibil din punct de vedere tehnic sau legislația națională nu impune cerințe în acest sens, fiecare probă se divizează în cel puțin două subprobe echivalente, fiecare permițând realizarea procedurii complete de analiză. Subdivizarea poate fi efectuată la locul prelevării probelor sau în laborator.

3. Trasabilitate

Fiecare probă este prelevată în așa fel încât să fie întotdeauna posibilă asigurarea trasabilității până la ferma de origine și lotul de animale sau animalul individual, după caz. În special, pentru lapte, în funcție de opțiunea statului membru, probele pot fi prelevate, în oricare dintre următoarele locuri:

1. la fermă, din cisterna de colectare;
2. la nivelul sectorului produselor lactate, înainte de descărcarea laptelui.

4. Recipientele pentru prelevarea probelor

Probele se recoltează în recipiente adecvate, care să asigure integritatea și trasabilitatea probelor. În special, recipientele sunt concepute în așa fel încât să împiedice substituția, contaminarea încrucișată sau degradarea probei. Recipientele se sigilează oficial.

5. Raportul de prelevare de probe

După fiecare procedură de prelevare de probe se întocmește un raport.

Inspectorul consemnează cel puțin datele următoare în raportul de prelevare de probe:

1. adresa autorității competente;
2. numele inspectorului sau codul de identificare;
3. numărul de cod oficial al probei;
4. data prelevării de probe;
5. numele și adresa proprietarului sau ale persoanei responsabile cu animalele sau cu produsele animale;
6. numele și adresa fermei de origine a animalului (când prelevarea de probe are loc în cadrul fermei);
7. numărul de înregistrare al unității/numărul abatorului;
8. identificarea animalului sau a produsului;
9. specia animală;
10. matricea probei;
11. după caz, medicamentele administrate în timpul ultimelor patru săptămâni înainte de prelevării de probe (când prelevarea de probe are loc în cadrul fermei);
12. substanța sau grupul de substanțe supuse examinării;
13. observații speciale.

În funcție de procedura de prelevare de probe, se furnizează copii pe suport de hârtie sau în format electronic ale raportului. Raportul de prelevare de probe și copiile acestuia se completează astfel încât să se asigure autenticitatea și valabilitatea juridică a acestora, ceea ce poate necesita ca aceste documente să fie semnate de inspector. În cazul prelevării de probe în cadrul fermei, crescătorul sau reprezentantul acestuia poate fi invitat să semneze originalul raportului de prelevare de probe.

Originalul raportului de prelevare de probe se păstrează de către autoritatea competentă, care trebuie să se asigure că nici o persoană neautorizată nu poate avea acces la raportul original.

Dacă este necesar, crescătorul sau proprietarul unității poate fi informat în legătură cu prelevarea de probe realizată.

6. Raportul de prelevare de probe pentru laborator

Raportul de prelevare de probe pentru laborator întocmit de autoritățile competente trebuie să fie în conformitate cu cerințele stabilite în capitolul 7 din ISO/IEC 17025:2017 ⁽¹⁾ și conține cel puțin următoarele informații:

1. adresa autorităților competente sau a organismelor desemnate;
2. numele inspectorului sau codul de identificare;
3. numărul de cod oficial al probei;
4. data prelevării de probe;
5. specia animală;
6. matricea probei;
7. substanțele sau grupele de substanțe supuse examinării;
8. observații speciale.

Raportul de prelevare de probe însoțește proba trimisă la laborator.

7. Transport și depozitare

Programele de control al reziduurilor stabilește condițiile adecvate de transport și depozitare pentru fiecare combinație analit/matrice în vederea asigurării stabilității analitului și a integrității probei. Durata transportului trebuie să fie cât mai scurtă posibil, iar temperatura în timpul transportului trebuie să fie adecvată pentru a asigura stabilitatea analitului.

Se acordă o atenție specială ambalajelor pentru transport, temperaturii și termenelor de distribuire către laboratorul responsabil.

În cazul nerespectării cerințelor programului de control, laboratorul informează imediat autoritatea competentă în această privință.

⁽¹⁾ ISO/IEC 17025: 2017 *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories* (Cerințe generale pentru competența laboratoarelor de încercări și etalonări) (capitolul 7.7).

REGULAMENTUL DE PUNERE ÎN APLICARE (UE) 2021/809 AL COMISIEI

din 20 mai 2021

privind neaprobarea extractului fermentat din frunze de *Symphytum officinale* L. (comfrey) ca substanță de bază în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 al Parlamentului European și al Consiliului privind introducerea pe piață a produselor fitosanitare

(Text cu relevanță pentru SEE)

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 21 octombrie 2009 privind introducerea pe piață a produselor fitosanitare și de abrogare a Directivelor 79/117/CEE și 91/414/CEE ale Consiliului ⁽¹⁾, în special articolul 13 alineatul (2) coroborat cu articolul 23 alineatul (5),

întrucât:

- (1) La 22 ianuarie 2015, Comisia a primit din partea societății Greenprotech o cerere de aprobare a extractului de *Symphytum officinale* ca substanță de bază destinată utilizării ca repelent pentru insecte și activator pentru plante la pomi fructiferi, iarbă și legume. Cererea respectivă era însoțită de informațiile obligatorii în temeiul articolului 23 alineatul (3) al doilea paragraf din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009.
- (2) Comisia a solicitat asistență științifică din partea Autorității Europene pentru Siguranța Alimentară (denumită în continuare „autoritatea”). La 28 noiembrie 2019, autoritatea a prezentat Comisiei un raport tehnic privind extractul de *Symphytum officinale* ⁽²⁾. Pe baza raportului tehnic respectiv și a documentației furnizate de solicitant, este oportun să se definească domeniul de aplicare al cererii ca vizând substanța activă „extract fermentat din frunze de *Symphytum officinale* L. (comfrey)”.
- (3) Informațiile furnizate de solicitant cu privire la extractul fermentat din frunze de *Symphytum officinale* L. (comfrey) au fost insuficiente pentru a demonstra că acesta îndeplinește criteriile unui produs alimentar astfel cum este definit la articolul 2 din Regulamentul (CE) nr. 178/2002 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽³⁾.
- (4) Autoritatea a concluzionat că specificațiile privind extractul fermentat din frunze de *Symphytum officinale* L. (comfrey) nu sunt bine definite. De asemenea, autoritatea a indicat că este cunoscut faptul că *Symphytum officinale* conține componente genotoxice și cancerigene, iar informațiile privind concentrația de compuși genotoxici și cancerigeni în extractul fermentat de frunze de *Symphytum officinale* L. nu erau disponibile. În consecință, nu a fost posibil să se concluzioneze că extractul fermentat din frunze de *Symphytum officinale* L. nu trebuie considerat o substanță care prezintă motive de îngrijorare astfel cum se prevede la articolul 23 alineatul (1) litera (a) din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009.
- (5) Mai mult, informațiile disponibile privind extractul fermentat de frunze de *Symphytum officinale* L. nu a permis autorității să finalizeze o evaluare a riscului de expunere nealimentară și evaluarea riscului pentru consumatori. De asemenea, nu au existat suficiente informații disponibile cu privire la expunerea mediului și la riscurile pentru organismele nețintă.
- (6) Nu a fost disponibilă nicio evaluare relevantă realizată în conformitate cu alte acte legislative ale Uniunii, astfel cum se menționează la articolul 23 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009.

⁽¹⁾ JO L 309, 24.11.2009, p. 1.

⁽²⁾ EFSA (Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară), 2019. *Technical report on the outcome of the consultation with Member States and EFSA on the basic substance application for approval of Comfrey steeping to be used in plant protection as an insect repellent and plant elicitor in fruit trees, grass and vegetables* [Raport tehnic privind rezultatul consultării cu statele membre și EFSA cu privire la cererea de aprobare a extractului fermentat din frunze de *Symphytum officinale* L. (comfrey) ca substanță de bază destinată utilizării în protecția plantelor ca repelent pentru insecte și activator pentru plante la pomi fructiferi, iarbă și legume]. Materiale conexe ale EFSA 2019:EN-1753. 64 pp. doi:10.2903/sp.efsa.2019.EN-1753.

⁽³⁾ Regulamentul (CE) nr. 178/2002 al Parlamentului European și al Consiliului din 28 ianuarie 2002 de stabilire a principiilor și a cerințelor generale ale legislației alimentare, de instituire a Autorității Europene pentru Siguranța Alimentară și de stabilire a procedurilor în domeniul siguranței produselor alimentare (JO L 31, 1.2.2002, p. 1).

- (7) La 19 mai 2020 și, respectiv, la 26 ianuarie 2021, Comisia a prezentat Comitetului permanent pentru plante, animale, produse alimentare și hrană pentru animale raportul de examinare (*) și un proiect de regulament, pe care le-a finalizat pentru reuniunea comitetului respectiv din 24 martie 2021.
- (8) Comisia a invitat solicitantul să își prezinte observațiile privind raportul tehnic al autorității, precum și privind proiectul de raport de reexaminare al Comisiei. Solicitantul și-a prezentat observațiile, care au fost examinate cu atenție.
- (9) Cu toate acestea, în pofida argumentelor prezentate de solicitant, problemele pe care le-ar putea genera substanța nu pot fi eliminate.
- (10) În consecință, nu s-a stabilit că sunt îndeplinite cerințele prevăzute la articolul 23 din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009. Prin urmare, este adecvat să nu se aprobe extractul fermentat din frunze de *Symphytum officinale* L. (comfrey) ca substanță de bază.
- (11) Prezentul regulament nu împiedică formularea unei cereri ulterioare de aprobare a extractul fermentat din frunze de *Symphytum officinale* L. (comfrey) ca substanță de bază în conformitate cu articolul 23 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 sau o cerere de aprobare ca substanță activă în conformitate cu articolul 7 din regulamentul menționat.
- (12) Măsurile prevăzute în prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru plante, animale, produse alimentare și hrană pentru animale,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

Nu se aprobă substanța extract fermentat din frunze de *Symphytum officinale* L. (comfrey) ca substanță de bază.

Articolul 2

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

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

Adoptat la Bruxelles, 20 mai 2021.

Pentru Comisie
Președintele
Ursula VON DER LEYEN

(*) https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-db_en

REGULAMENTUL DE PUNERE ÎN APLICARE (UE) 2021/810 AL COMISIEI**din 20 mai 2021****de modificare a Regulamentului de punere în aplicare (UE) 2021/2021/808 în ceea ce privește dispozițiile tranzitorii pentru anumite substanțe enumerate în anexa II la Decizia 2002/657/CE****(Text cu relevanță pentru SEE)**

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (UE) 2017/625 al Parlamentului European și al Consiliului din 15 martie 2017 privind controalele oficiale și alte activități oficiale efectuate pentru a asigura aplicarea legislației privind alimentele și furajele, a normelor privind sănătatea și bunăstarea animalelor, sănătatea plantelor și produsele de protecție a plantelor, de modificare a Regulamentelor (CE) nr. 999/2001, (CE) nr. 396/2005, (CE) nr. 1069/2009, (CE) nr. 1107/2009, (UE) nr. 1151/2012, (UE) nr. 652/2014, (UE) 2016/429 și (UE) 2016/2031 ale Parlamentului European și ale Consiliului, a Regulamentelor (CE) nr. 1/2005 și (CE) nr. 1099/2009 ale Consiliului și a Directivelor 98/58/CE, 1999/74/CE, 2007/43/CE, 2008/119/CE și 2008/120/CE ale Consiliului și de abrogare a Regulamentelor (CE) nr. 854/2004 și (CE) nr. 882/2004 ale Parlamentului European și ale Consiliului, precum și a Directivelor 89/608/CEE, 89/662/CEE, 90/425/CEE, 91/496/CEE, 96/23/CE, 96/93/CE și 97/78/CE ale Consiliului și a Deciziei 92/438/CEE a Consiliului (Regulamentul privind controalele oficiale) ⁽¹⁾, în special articolul 34 alineatul (6),

întrucât:

- (1) Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/2021/808 al Comisiei ⁽²⁾ abrogă, printre altele, Decizia 2002/657/CE a Comisiei ⁽³⁾. Articolul 4 din decizia respectivă, coroborat cu anexa II la aceasta, stabilește limitele de performanță minime necesare pentru substanțele farmacologic active cloramfenicol, metaboliți ai nitrofuranului, acetat de medroxiprogesteron și verde de malachit în anumite matrice.
- (2) Articolul 8 din Regulamentul (UE) 2019/1871 al Comisiei ⁽⁴⁾ stabilește dispoziții tranzitorii privind valorile de referință pentru substanțele farmacologic active interzise. Limitele de performanță minime necesare pentru cloramfenicol, metaboliții nitrofuranului și suma de verde malachit și de verde leucomalachit, incluse în anexa II la Decizia 2002/657/CE, trebuie să se aplice ca valoare de referință pentru alimentele de origine animală importate din țări terțe și pentru alimentele de origine animală produse în Uniune până la 27 noiembrie 2022.
- (3) Prin urmare, în scopurile menționate la articolul 8 din Regulamentul (UE) 2019/1871, anexa II la Decizia 2002/657/CE trebuie să rămână aplicabilă până la 27 noiembrie 2022.
- (4) Pentru a menține continuitatea, prezentul regulament trebuie să se aplice de la aceeași dată ca Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/2021/808.
- (5) Măsurile prevăzute în prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru plante, animale, produse alimentare și hrană pentru animale,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

Articolul 7 din Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/2021/808 se înlocuiește cu următorul text:

„Articolul 7

Abrogări și măsuri tranzitorii

Deciziile 2002/657/CE și 98/179/CE se abrogă de la data intrării în vigoare a prezentului regulament.

⁽¹⁾ JO L 95, 7.4.2017, p. 1.⁽²⁾ Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/2021/808 al Comisiei din 22 martie 2021 privind performanța metodelor analitice pentru reziduurile de substanțe farmacologic active utilizate la animalele de la care se obțin produse alimentare și privind interpretarea rezultatelor, precum și privind metodele care trebuie utilizate pentru prelevarea de probe și de abrogare a Deciziilor 2002/657/CE și 98/179/CE (a se vedea pagina 84 din prezentul Jurnal Oficial).⁽³⁾ Decizia 2002/657/CE a Comisiei din 14 august 2002 de stabilire a normelor de aplicare a Directivei 96/23/CE a Consiliului privind funcționarea metodelor de analiză și interpretarea rezultatelor (JO L 221, 17.8.2002, p. 8).⁽⁴⁾ Regulamentul (UE) 2019/1871 al Comisiei din 7 noiembrie 2019 privind valorile de referință pentru substanțele farmacologic active nepermise care sunt prezente în alimentele de origine animală și de abrogare a Deciziei 2005/34/CE (JO L 289, 8.11.2019, p. 41).

Cu toate acestea, până la 10 iunie 2026, cerințele prevăzute la punctele 2 și 3 din anexa I la Decizia 2002/657/CE continuă să se aplice în legătură cu metodele care au fost validate înainte de data intrării în vigoare a prezentului regulament.

În scopurile menționate la articolul 8 al doilea paragraf din Regulamentul (UE) 2019/1871, anexa II la Decizia 2002/657/CE continuă să rămână aplicabilă până la 27 noiembrie 2022.”

Articolul 2

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

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

Adoptat la Bruxelles, 20 mai 2021.

Pentru Comisie
Președintele
Ursula VON DER LEYEN

REGULAMENTUL DE PUNERE ÎN APLICARE (UE) 2021/811 AL COMISIEI**din 20 mai 2021****de modificare a anexei I la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/605 de stabilire a unor măsuri speciale de combatere a pestei porcine africane****(Text cu relevanță pentru SEE)**

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (UE) 2016/429 al Parlamentului European și al Consiliului din 9 martie 2016 privind bolile transmisibile ale animalelor și de modificare și de abrogare a anumitor acte din domeniul sănătății animalelor („Legea privind sănătatea animală”) ⁽¹⁾, în special articolul 71 alineatul (3),

întrucât:

- (1) Pesta porcină africană este o boală infecțioasă virală care afectează populațiile de porcine deținute și sălbatice și care poate avea un impact puternic asupra populațiilor de animale în cauză și asupra rentabilității creșterii porcinelor, cauzând perturbări ale circulației transporturilor acestor animale și ale produselor provenite de la acestea în interiorul Uniunii, precum și ale exporturilor către țări terțe.
- (2) Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/605 al Comisiei ⁽²⁾ a fost adoptat în cadrul Regulamentului (UE) 2016/429 și stabilește măsuri speciale de combatere a pestei porcine africane care trebuie aplicate într-o perioadă limitată de timp de către statele membre menționate în anexa sa I, în zonele de restricție menționate în anexa respectivă. Zonele menționate ca zone de restricții I, II și III în anexa I la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/605 sunt bazate pe situația epidemiologică a pestei porcine africane în Uniune. Anexa I la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/605 a fost modificată prin Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/687 al Comisiei ⁽³⁾ pentru a se asigura continuitatea și coerența măsurilor speciale de combatere a pestei porcine africane în Uniune în urma expirării Deciziei de punere în aplicare 2014/709/UE a Comisiei ⁽⁴⁾ și a începerii aplicării Regulamentului de punere în aplicare (UE) 2021/605 la 21 aprilie 2021.
- (3) Este necesar ca orice modificări vizând zonele de restricții I, II și III din anexa I la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/605 să se bazeze pe situația epidemiologică a pestei porcine africane în zonele afectate de această boală și pe situația epidemiologică generală a pestei porcine africane în statul membru în cauză, pe nivelul de risc de răspândire suplimentară a bolii respective, pe principiile și criteriile științifice pentru definirea geografică a zonelor ca urmare a prezenței pestei porcine africane și pe orientările Uniunii convenite cu statele membre în cadrul Comitetului permanent pentru plante, animale, produse alimentare și hrană pentru animale, care sunt disponibile public pe site-ul de internet al Comisiei ⁽⁵⁾. Este necesar ca astfel de modificări să țină seama și de standardele internaționale, cum ar fi Codul sanitar pentru animale terestre ⁽⁶⁾ al Organizației Mondiale pentru Sănătatea Animalelor (Codul OIE) și de justificările pentru stabilirea zonelor furnizate de autoritățile competente ale statelor membre în cauză.
- (4) De la data adoptării Regulamentului de punere în aplicare (UE) 2021/687 au apărut noi focare de pestă porcină africană la porcine sălbatice din Slovacia și Polonia.
- (5) În aprilie 2021 a fost observat un caz de pestă porcină africană la un porc sălbatic din districtul Rimavska Sobota din Slovacia, într-o zonă menționată în prezent ca zonă de restricții I în anexa I la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/605. Acest nou focar de pestă porcină africană apărută la un porc sălbatic constituie un nivel crescut de risc care necesită să fie reflectat în anexa respectivă. În consecință, este necesar ca zona respectivă din Slovacia menționată în prezent ca zonă de restricții I în anexa respectivă, afectată de acest nou focar recent de pestă porcină africană, să fie inclusă de acum ca zonă de restricții II în anexa respectivă, în loc de zonă de restricții I.

⁽¹⁾ JO L 84, 31.3.2016, p. 1.

⁽²⁾ Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/605 al Comisiei din 7 aprilie 2021 de stabilire a măsurilor speciale de combatere a pestei porcine africane (JO L 129, 15.4.2021, p. 1).

⁽³⁾ Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/687 al Comisiei din 26 aprilie 2021 de modificare a anexei I la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/605 de stabilire a unor măsuri speciale de combatere a pestei porcine africane (JO L 143, 27.4.2021, p. 11).

⁽⁴⁾ Decizia de punere în aplicare 2014/709/UE a Comisiei din 9 octombrie 2014 privind măsurile zoosanitare de combatere a pestei porcine africane în anumite state membre și de abrogare a Deciziei de punere în aplicare 2014/178/UE (JO L 295, 11.10.2014, p. 63).

⁽⁵⁾ Documentul de lucru SANTE/7112/2015/Rev. 3 „Principii și criterii pentru definirea geografică a regionalizării PPA”. https://ec.europa.eu/food/animals/animal-diseases/control-measures/asf_en

⁽⁶⁾ OIE *Terrestrial Animal Health Code* (Codul sanitar pentru animale terestre al OIE), ediția a 28-a, 2019. ISBN al volumului I: 978-92-95108-85-1; ISBN al volumului II: 978-92-95108-86-8. <https://www.oie.int/standard-setting/terrestrial-code/access-online/>

- (6) În mai 2021, a fost observat un caz de pestă porcină africană la un porc sălbatic din districtul szamotulski din Polonia, într-o zonă menționată în prezent ca zonă de restricții I în anexa I la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/605. Acest nou focar de pestă porcină africană apărută la un porc sălbatic constituie un nivel crescut de risc care necesită să fie reflectat în anexa respectivă. În consecință, este necesar ca zona respectivă din Polonia menționată în prezent ca zonă de restricții I în anexa respectivă, afectată de acest nou focar recent de pestă porcină africană, să fie inclusă de acum ca zonă de restricții II în anexa respectivă, în loc de zonă de restricții I.
- (7) Ca urmare a apariției acestor focare recente de pestă porcină africană la porcine sălbatice din Slovacia și Polonia și ținând seama de situația epidemiologică actuală în ceea ce privește pesta porcină africană în Uniune, stabilirea zonelor în statele membre respective a fost reevaluată și actualizată. În plus, au fost reevaluate și actualizate și măsurile existente de gestionare a riscurilor. Este necesar ca aceste modificări să fie reflectate în anexa I la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/605.
- (8) Pentru a ține seama de recente evoluții ale situației epidemiologice a pestei porcine africane în Uniune și pentru a combate într-un mod proactiv riscurile asociate răspândirii bolii respective, este necesar să fie delimitate noi zone de restricții, având o suprafață suficientă, în Slovacia și Polonia, care să fie menționate în mod corespunzător ca zone de restricții II în anexa I la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/605. Întrucât situația pestei porcine africane este foarte dinamică în Uniune, la delimitarea acestor noi zone de restricții s-a ținut seama de situația din zonele înconjurătoare.
- (9) Având în vedere caracterul urgent al situației epidemiologice din Uniune în ceea ce privește răspândirea pestei porcine africane, este important ca modificările anexei I la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/605 efectuate prin prezentul regulament de punere în aplicare să intre în vigoare cât mai curând posibil.
- (10) Măsurile prevăzute în prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru plante, animale, produse alimentare și hrană pentru animale,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

Anexa I la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/605 se înlocuiește cu textul din anexa la prezentul regulament.

Articolul 2

Prezentul regulament intră în vigoare în ziua următoare datei publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

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

Adoptat la Bruxelles, 20 mai 2021.

Pentru Comisie
Președintele
Ursula VON DER LEYEN

ANNEX

Anexa I la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/605 se înlocuiește cu următorul text:

„ANEXA I

ZONE DE RESTRICȚII

PARTEA I

1. Germania

Următoarele zone de restricții de categoria I din Germania:

Bundesland Brandenburg:

— Landkreis Dahme-Spreewald:

- Gemeinde Alt Zauche-Wußwerk,
- Gemeinde Byhleguhre-Byhlen,
- Gemeinde Märkische Heide, mit den Gemarkungen Alt Schadow, Neu Schadow, Pretschen, Plattkow, Wittmannsdorf, Schuhlen-Wiese, Bückchen, Kuschkow, Gröditsch, Groß Leuthen, Leibchel, Glietz, Groß Leine, Dollgen, Krugau, Dürrenhofe, Biebersdorf und Klein Leine,
- Gemeinde Neu Zauche,
- Gemeinde Schwielochsee mit den Gemarkungen Groß Liebitz, Guhlen, Mochow und Siegadel,
- Gemeinde Spreewaldheide,

— Gemeinde Straupitz,

— Landkreis Märkisch-Oderland:

- Gemeinde Lietzen,
- Gemeinde Falkenhagen (Mark),
- Gemeinde Zeschdorf,
- Gemeinde Treplin,
- Gemeinde Fichtenhöhe mit den Gemarkungen Niederjesar, Alt Mahlich und Carzig – westlich der B 167,
- Gemeinde Lindendorf mit den Gemarkungen Neu Mahlich, Libbenichen und Dolgeln – westlich der B 167,
- Gemeinde Müncheberg mit den Gemarkungen Müncheberg, Eggersdorf bei Müncheberg und Hoppegarten bei Müncheberg,
- Gemeinde Neulewin,
- Gemeinde Bliesdorf mit den Gemarkungen Kunersdorf und Bliesdorf,
- Gemeinde Neutrebbin mit den Gemarkungen Neutrebbin und Alttrebbin westlich der L 34 und Altelewin westlich und nordöstlich der L 33,
-
- Gemeinde Märkische Höhe mit den Gemarkungen Reichenberg und Batzlow,
- Gemeinde Wriezen mit den Gemarkungen Haselberg, Frankenfelde, Schulzendorf, Lüdersdorf, Biesdorf, Rathsdorf, Wriezen, Altwriezen, Bearegard, Eichwerder und Jäckelsbruch,
- Gemeinde Oderaue mit den Gemarkungen Neuranft, Neuküstrinchen, Neurüdnitz, Altwustrow, Neuwustrow und Zäckericker Loose, Altreetz, Altmädewitz und Neumädewitz,
- Gemeinde Buckow (Märkische Schweiz),
- Gemeinde Strausberg mit den Gemarkungen Hohenstein und Ruhlsdorf,
- Gemeine Garzau-Garzin,

- Gemeinde Waldsiedersdorf,
- Gemeinde Rehfelde mit der Gemarkung Werder,
- Gemeinde Reichenow-Mögelin,
- Gemeinde Prötzel mit den Gemarkungen Harnepok, Sternebeck und Prötzel östlich der B 168 und der L 35,
- Gemeinde Oberbarnim.
- Landkreis Oder-Spree:
 - Gemeinde Storkow (Mark),
 - Gemeinde Wendisch Rietz,
 - Gemeinde Reichenwalde,
 - Gemeinde Diensdorf-Radlow,
 - Gemeinde Bad Saarow,
 - Gemeinde Rietz-Neuendorf mit den Gemarkungen Buckow, Glienicke, Behrensdorf, Ahrensdorf, Herzberg, Görzig, Pfaffendorf, Sauen, Wilmersdorf (G), Neubrück, Drahendorf, Alt Golm,
 - Gemeinde Tauche mit den Gemarkungen Briescht, Kossenblatt, Werder, Görsdorf (B), Giesendorf, Wulfersdorf, Falkenberg (T), Lindenberg,
 - Gemeinde Steinhöfel mit den Gemarkungen Demnitz, Steinhöfel, Hasenfelde, Ahrensdorf, Heinersdorf, Tempelberg,
 - Gemeinde Langewahl,
 - Gemeinde Berkenbrück,
 - Gemeinde Briesen (Mark),
 - Gemeinde Jacobsdorf,
- Landkreis Spree-Neiße:
 - Gemeinde Jänschwalde,
 - Gemeinde Peitz,
 - Gemeinde Tauer,
 - Gemeinde Turnow-Preilack,
 - Gemeinde Drachhausen,
 - Gemeinde Schmogrow-Fehrow,
 - Gemeinde Drehnow,
 - Gemeinde Guben mit der Gemarkung Schlagsdorf,
 - Gemeinde Schenkendöbern mit den Gemarkungen Grabko, Kerkwitz, Groß Gastrose,
 - Gemeinde Teichland,
 - Gemeinde Dissen-Striesow,
 - Gemeinde Heinersbrück,
 - Gemeinde Briesen,
 - Gemeinde Forst mit den Gemarkungen Briesnig, Weißagk, Bohrau, Naundorf, Mulknitz, Klein Jamno, Forst (Lausitz) und Groß Jamno,
 - Gemeinde Wiesengrund,
 - Gemeinde Groß Schacksdorf-Simmersdorf mit der Gemarkung Simmersdorf,
 - Gemeinde Neiße-Malxetal mit den Gemarkungen Jocksdorf, Klein Kölzig und Groß Kölzig,
 - Gemeinde Tschernitz mit der Gemarkung Wolfshain,
 - Gemeinde Felixsee,

- Gemeinde Spremberg mit den Gemarkungen Lieskau, Schönheide, Graustein, Türkendorf, Groß Luja, Wadelsdorf, Hornow, Sellessen, Spremberg, Bühlow,
- Gemeinde Neuhausen/Spree mit den Gemarkungen Kathlow, Haasow, Sergen, Roggosen, Gablenz, Komptendorf, Laubsdorf, Koppatz, Neuhausen, Drieschnitz, Kahsel, Bagenz,
- Stadt Cottbus mit den Gemarkungen Dissenchen, Döbbrick, Merzdorf, Saspow, Schmellwitz, Sielow, Willmersdorf.

Bundesland Sachsen:

- Landkreis Bautzen
 - Gemeinde Großdubrau: Ortsteile Commerau, Göbeln, Jetscheba, Kauppa, Särchen, Spreewiese,
 - Gemeinde Hochkirch: Ortsteile Kohlwesa, Niethen, Rodewitz, Wawitz, Zschorna,
 - Gemeinde Königswartha: Ortsteil Oppitz,
 - Gemeinde Lohsa: Ortsteile Dreiweibern, Driewitz, Friedersdorf, Hermsdorf/Spree, Lippen, Litschen, Lohsa, Riegel, Tiegling, Weißkollm,
 - Gemeinde Malschwitz: Ortsteile Baruth, Brießnitz, Brösa, Buchwalde, Cannewitz, Dubrauke, Gleina, Guttau, Halbbendorf/Spree, Kleinsaubernitz, Lieske, Lömischau, Neudorf/Spree, Preititz, Rackel, Ruhethal, Wartha,
 - Gemeinde Radibor: Ortsteile Droben, Lippitsch, Milkel, Teicha, Wessel,
 - Gemeinde Spreetal,
 - Gemeinde Weißenberg.
- Landkreis Görlitz:
 - Gemeinde Boxberg/O.L., sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Görlitz südlich der Bundesautobahn A4 mit den Ortsteilen Biesnitz, Deutsch Ossig, Historische Altstadt, Innenstadt, Klein Neundorf, Klingewalde, Königshufen, Kunnerwitz, Ludwigsdorf, Nikolaivorstadt, Rauschwalde, Schlauroth, Südstadt, Weinhübel,
 - Gemeinde Groß Düben, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Hohendubrau, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Kodersdorf, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Königshain,
 - Gemeinde Löbau: Ortsteile Altcunnewitz, Bellwitz, Dolgowitz, Glossen, Kittlitz, Kleinradmeritz, Krappe, Lautitz, Mauschwitz, Neucunnewitz, Neukittlitz, Oppeln, Rosenhain,
 - Gemeinde Markersdorf: Ortsteile Holtendorf, Markersdorf, Pfaffendorf,
 - Gemeinde Mücka, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Reichenbach/O.L.: Ortsteile Biesig, Borda, Dittmannsdorf, Feldhäuser, Goßwitz, Krobnitz, Lehnhäuser, Löbensmüh, Mengelsdorf, Meuselwitz, Oehlich, Stadt Reichenbach/O.L., Reifsaus, Schöps, Zoblitz,
 - Gemeinde Schleife, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Schöpstal, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Trebendorf, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Vierkirchen, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Waldhufen, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Weißwasser/O.L., sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes.

2. Estonia

Următoarele zone de restricții de categoria I din Estonia:

- Hiiu maakond.

3. Grecia

Următoarele zone de restricții de categoria I din Grecia:

- in the regional unit of Drama:
 - the community departments of Sidironero and Skaloti and the municipal departments of Livadero and Ksiropotamo (in Drama municipality),
 - the municipal department of Paranesti (in Paranesti municipality),
 - the municipal departments of Kokkinogeia, Mikropoli, Panorama, Pyrgoi (in Prosotsani municipality),
 - the municipal departments of Kato Nevrokopi, Chrysokefalo, Achladea, Vathytopos, Volakas, Granitis, Dasotos, Eksohi, Katafyto, Lefkogeia, Mikrokleisoura, Mikromilea, Ochyro, Pagoneri, Perithorio, Kato Vrontou and Potamoi (in Kato Nevrokopi municipality),
- in the regional unit of Xanthi:
 - the municipal departments of Kimmerion, Stavroupoli, Gerakas, Dafnonas, Komnina, Kariofyto and Neochori (in Xanthi municipality),
 - the community departments of Satres, Thermes, Kotyli, and the municipal departments of Myki, Echinis and Oraio and (in Myki municipality),
 - the community department of Selero and the municipal department of Sounio (in Avdira municipality),
- in the regional unit of Rodopi:
 - the municipal departments of Komotini, Anthochorio, Gratini, Thrylorio, Kalhas, Karydia, Kikidio, Kosmio, Pandrosos, Aigeiros, Kallisti, Meleti, Neo Sidirochori and Mega Doukato (in Komotini municipality),
 - the municipal departments of Ipio, Arriana, Darmeni, Archontika, Fillyra, Ano Drosini, Aratos and the Community Departments Kehros and Organi (in Arriana municipality),
 - the municipal departments of Iasmos, Sostis, Asomatoi, Polyanthos and Amvrosia and the community department of Amaxades (in Iasmos municipality),
 - the municipal department of Amaranta (in Maroneia Sapon municipality),
- in the regional unit of Evros:
 - the municipal departments of Kyriaki, Mandra, Mavroklisi, Mikro Dereio, Protokklisi, Roussa, Goniko, Geriko, Sidirochori, Megalo Derio, Sidiro, Giannouli, Agriani and Petrolofos (in Soufli municipality),
 - the municipal departments of Dikaia, Arzos, Elaia, Therapio, Komara, Marasia, Ormenio, Pentalofos, Petrota, Plati, Ptelea, Kyprinos, Zoni, Fulakio, Spilaio, Nea Vyssa, Kavili, Kastanies, Rizia, Sterna, Ampelakia, Valtos, Megali Doxipara, Neochori and Chandras (in Orestiada municipality),
 - the municipal departments of Asvestades, Ellinochori, Karoti, Koufovouno, Kiani, Mani, Sitochori, Alepochori, Asproneri, Metaxades, Vrysika, Doksa, Elafoxori, Ladi, Paliouri and Poimeniko (in Didymoteixo municipality),
- in the regional unit of Serres:
 - the municipal departments of Kerkini, Livadia, Makrynitsa, Neochori, Platanakia, Petritsi, Akritochori, Vyroneia, Gonimo, Mandraki, Megalochori, Rodopoli, Ano Poroia, Katw Poroia, Sidirokastros, Vamvakophyto, Promahonas, Kamaroto, Strymonochori, Charopo, Kastanousi and Chortero and the community departments of Achladochori, Agkistro and Kapnophyto (in Sintiki municipality),
 - the municipal departments of Serres, Elaionas and Oinoussa and the community departments of Orini and Ano Vrontou (in Serres municipality),
 - the municipal departments of Dasochoriou, Irakleia, Valtero, Karperi, Koimisi, Lithotopos, Limnochori, Podismeno and Chrysochorafa (in Irakleia municipality).

4. Letonia

Următoarele zone de restricții de categoria I din Letonia:

- Pāvilostas novada Vērgales pagasts,
- Stopiņu novada daļa, kas atrodas uz rietumiem no autoceļa V36, P4 un P5, Acones ielas, Dauguļupes ielas un Dauguļupītes,
- Grobiņas novada Medzes, Grobiņas un Gaviezes pagasts. Grobiņas pilsēta,
- Rucavas novada Rucavas pagasts,
- Nīcas novads.

5. Lituania

Următoarele zone de restricții de categoria I din Lituania:

- Klaipėdos rajono savivaldybė: Agluonėnų, Dovilų, Gargždų, Priekulės, Vėžaičių, Kretingalės ir Dauparų-Kvietinių seniūnijos,
- Palangos miesto savivaldybė.

6. Ungaria

Următoarele zone de restricții de categoria I din Ungaria:

- Békés megye 950950, 950960, 950970, 951950, 952050, 952750, 952850, 952950, 953050, 953150, 953650, 953660, 953750, 953850, 953960, 954250, 954260, 954350, 954450, 954550, 954650, 954750, 954850, 954860, 954950, 955050, 955150, 955250, 955260, 955270, 955350, 955450, 955510, 955650, 955750, 955760, 955850, 955950, 956050, 956060, 956150 és 956160 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Bács-Kiskun megye 600150, 600850, 601550, 601650, 601660, 601750, 601850, 601950, 602050, 603250, 603750 és 603850 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Budapest 1 kódszámú, vadgazdálkodási tevékenységre nem alkalmas területe,
- Csongrád-Csanád megye 800150, 800160, 800250, 802220, 802260, 802310 és 802450 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Fejér megye 400150, 400250, 400351, 400352, 400450, 400550, 401150, 401250, 401350, 402050, 402350, 402360, 402850, 402950, 403050, 403250, 403350, 403450, 403550, 403650, 403750, 403950, 403960, 403970, 404570, 404650, 404750, 404850, 404950, 404960, 405050, 405750, 405850, 405950,
- 406050, 406150, 406550, 406650 és 406750 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Jász-Nagykun-Szolnok megye 750150, 750160, 750260, 750350, 750450, 750460, 754450, 754550, 754560, 754570, 754650, 754750, 754950, 755050, 755150, 755250, 755350 és 755450 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Komárom-Esztergom megye 250150, 250250, 250350, 250450, 250460, 250550, 250650, 250750, 250850, 250950, 251050, 251150, 251250, 251350, 251360, 251450, 251550, 251650, 251750, 251850, 252150 és 252250, kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Pest megye 571550, 572150, 572250, 572350, 572550, 572650, 572750, 572850, 572950, 573150, 573250, 573260, 573350, 573360, 573450, 573850, 573950, 573960, 574050, 574150, 574350, 574360, 574550, 574650, 574750, 574850, 574860, 574950, 575050, 575150, 575250, 575350, 575550, 575650, 575750, 575850, 575950, 576050, 576150, 576250, 576350, 576450, 576650, 576750, 576850, 576950, 577050, 577150, 577350, 577450, 577650, 577850, 577950, 578050, 578150, 578250, 578350, 578360, 578450, 578550, 578560, 578650, 578850, 578950, 579050, 579150, 579250, 579350, 579450, 579460, 579550, 579650, 579750, 580250 és 580450 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe.

7. Polonia

Următoarele zone de restricții de categoria I din Polonia:

w województwie warmińsko-mazurskim:

- gminy Wielbark i Rozogi w powiecie szczycieńskim,

- gminy Janowiec Kościelny, Janowo i część gminy Kozłowo położona na południe od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie nidzickim,
- gminy Iłowo – Osada, Lidzbark, Płońnica, miasto Działdowo, część gminy Rybno położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę kolejową, część gminy wiejskiej Działdowo położona na południe od linii wyznaczonej przez linie kolejowe biegnące od wschodniej do zachodniej granicy gminy w powiecie działdowskim,
- gminy Kisielice, Susz i część gminy wiejskiej Iława położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 521 biegnącą od zachodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą łączącą miejscowości Szymbark - Ząbrowo - Segnowy – Laseczno – Gulb, a następnie na zachód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Szymbark - Ząbrowo - Segnowy – Laseczno - Gulb biegnącą do południowej granicy gminy w powiecie iławskim,
- gminy Biskupiec, Kurzętnik, część gminy wiejskiej Nowe Miasto Lubawskie położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od zachodniej granicy gminy do miejscowości Lekarty, a następnie na południowy - zachód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Lekarty – Nowy Dwór Bratiański biegnącą do północnej granicy gminy miejskiej Nowe Miasto Lubawskie oraz na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 538, część gminy Grodziczno położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 538 w powiecie nowomiejskim.

w województwie podlaskim:

- gminy Wysokie Mazowieckie z miastem Wysokie Mazowieckie, Czyżew i część gminy Kulesze Kościelne położona na południe od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie wysokomazowieckim,
- gminy Miastkowo, Nowogród, Śniadowo i Zbójna w powiecie łomżyńskim,
- gminy Szumowo, Zambrów z miastem Zambrów i część gminy Kołaki Kościelne położona na południe od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie zambrowskim,
- gminy Grabowo, Kolno i miasto Kolno, Turośl w powiecie kolneńskim,

w województwie mazowieckim:

- powiat ostrołęcki,
- powiat miejski Ostrołęka,
- gminy Bielsk, Brudzeń Duży, Bulkowo, Drobin, Gąbin, Łąck, Nowy Duninów, Radzanowo, Słupno, Staroźreby i Stara Biała w powiecie płońskim,
- powiat miejski Płock,
- powiat ciechanowski,
- gminy Baboszewo, Dzierżążnia, Joniec, Nowe Miasto, Płońsk i miasto Płońsk, Raciąż i miasto Raciąż, Sochocin w powiecie płońskim,
- powiat sierpecki,
- powiat żuromiński,
- gminy Andrzejewo, Brok, Stary Lubotyń, Szulborze Wielkie, Wąsewo, Ostrów Mazowiecka z miastem Ostrów Mazowiecka, część gminy Małkinia Górna położona na północ od rzeki Brok w powiecie ostrowskim,
- powiat mławski,
- powiat przasnyski,
- powiat makowski,
- powiat pułtuski,
- powiat wyszkowski,
- powiat węgrowski,
- gminy Dąbrówka, Jadów, Klembów, Poświętne, Radzymin, Strachówka Wołomin i Tuszcz w powiecie wołomińskim,
- gminy Mokobody i Suchożebry w powiecie siedleckim,

- gminy Dobrze, Jakubów, Kałuszyn, Stanisławów w powiecie mińskim,
- gminy Bielany i gmina wiejska Sokołów Podlaski w powiecie sokołowskim,
- gminy Kowala, Wierzbica, część gminy Wolanów położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 w powiecie radomskim,
- powiat miejski Radom,
- gminy Jastrząb, Mirów, Orońsko w powiecie sztybołowskim,
- powiat gostyniński,

w województwie podkarpackim:

- gminy Pruchnik, Rokietnica, Roźwienica, w powiecie jarosławskim,
- gminy Fredropol, Krasiczyn, Krzywca, Medyka, Orły, Żurawica, Przemyśl w powiecie przemyskim,
- powiat miejski Przemyśl,
- gminy Gać, Jawornik Polski, Kańczuga, część gminy Zarzecze położona na południe od linii wyznaczonej przez rzekę Mlecza w powiecie przeworskim,
- powiat łańcucki,
- gminy Trzebownisko, Głogów Małopolski i część gminy Sokołów Małopolski położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 875 w powiecie rzeszowskim,
- gminy Dzikowiec, Kolbuszowa, Niwiska i Raniszów w powiecie kolbuszowskim,
- gminy Borowa, Czermin, Gawłuszowice, Mielec z miastem Mielec, Padew Narodowa, Przecław, Tuszów Narodowy w powiecie mieleckim,

w województwie świętokrzyskim:

- powiat opatowski,
- powiat sandomierski,
- gminy Bogoria, Łubnice, Oleśnica, Osiek, Połaniec, Rytwiany i Staszów w powiecie staszowskim,
- gminy Bliżyn, Skarżysko – Kamienna, Suchedniów i Skarżysko Kościelne w powiecie skarżyskim,
- gmina Wąchock, część gminy Brody położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 9 oraz na południowy - zachód od linii wyznaczonej przez drogi: nr 0618T biegnącą od północnej granicy gminy do skrzyżowania w miejscowości Lipie, drogę biegnącą od miejscowości Lipie do wschodniej granicy gminy oraz na północ od drogi nr 42 i część gminy Mirzec położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 744 biegnącą od południowej granicy gminy do miejscowości Tychów Stary a następnie przez drogę nr 0566T biegnącą od miejscowości Tychów Stary w kierunku północno - wschodnim do granicy gminy w powiecie starachowickim,
- powiat ostrowiecki,
- gminy Fałków, Ruda Maleniecka, Radoszyce, Smyków, część gminy Końskie położona na zachód od linii kolejowej, część gminy Stąporków położona na południe od linii kolejowej w powiecie koneckim,
- gminy Mniów i Zagnańsk w powiecie kieleckim,

w województwie łódzkim:

- gminy Łyszkowice, Kocierzew Południowy, Kiernoza, Chąsno, Nieborów, część gminy wiejskiej Łowicz położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 92 biegnącej od granicy miasta Łowicz do zachodniej granicy gminy oraz część gminy wiejskiej Łowicz położona na wschód od granicy miasta Łowicz i na północ od granicy gminy Nieborów w powiecie łowickim,
- gminy Cielądz, Rawa Mazowiecka z miastem Rawa Mazowiecka w powiecie rawskim,
- gminy Bolimów, Głuchów, Godzianów, Lipce Reymontowskie, Maków, Nowy Kawęczyn, Skierniewice, Słupia w powiecie skierniewickim,

- powiat miejski Skierniewice,
- gminy Mniszków, Paradyż, Sławno i Żarnów w powiecie opoczyńskim,
- gminy Czerniewice, Inowódz, Lubochnia, Rzeczyca, Tomaszów Mazowiecki z miastem Tomaszów Mazowiecki i Żelechlinek w powiecie tomaszowskim,
- gmina Aleksandrów w powiecie piotrkowskim,

w województwie pomorskim:

- gminy Ostaszewo, miasto Krynica Morska oraz część gminy Nowy Dwór Gdański położona na południowy - zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 55 biegnącą od południowej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 7, następnie przez drogę nr 7 i S7 biegnącą do zachodniej granicy gminy w powiecie nowodworskim,
- gminy Lichnowy, Miłoradz, Nowy Staw, Malbork z miastem Malbork w powiecie malborskim,
- gminy Mikołajki Pomorskie, Stary Targ i Sztum w powiecie sztumskim,
- powiat gdański,
- Miasto Gdańsk,
- powiat tczewski,
- powiat kwidzyński,

w województwie lubuskim:

- gminy Przytoczna, Pszczew, Skwierzyna i część gminy Trzciel położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 92 w powiecie międzyrzeckim,
- gminy Lubniewice i Krzeszyce w powiecie sulęcińskim,
- gminy Bogdaniec, Deszczno, Lubiszyn i część gminy Witnica położona na północny - wschód od drogi biegnącej od zachodniej granicy gminy od miejscowości Krześnica, przez miejscowości Kamień Wielki - Mościce - Witnica - Kłopotowo do południowej granicy gminy w powiecie gorzowskim,

w województwie dolnośląskim:

- gminy Bolesławiec z miastem Bolesławiec, Gromadka i Osiecznica w powiecie bolesławieckim,
- gmina Węgliniec w powiecie zgorzeleckim,
- gmina Chocianów i część gminy Przemków położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 w powiecie polkowickim,
- gmina Góra , Wąsosz, część gminy Niechlów położona na północny - wschód od linii wyznaczonej przez rzekę Barycz i część gminy Jemiello położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 323 w powiecie górskim,
- gmina Wińsko w powiecie wołowskim,
- gminy Ścinawa i Lubin z miastem Lubin w powiecie lubińskim,

w województwie wielkopolskim:

- gminy Krzemieniewo, Osieczna, Rydzyna, część gminy Lipno położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5, część gminy Święciechowa położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 oraz na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5 w powiecie leszczyńskim,
- powiat miejski Leszno,
- gminy Chrzypsko Wielkie, Międzychód, część gminy Sieraków położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 186 biegnącą od południowej granicy gminy do miejscowości Lutomek, a następnie na zachód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od skrzyżowania z drogą nr 186 w miejscowości Lutomek biegnącą do skrzyżowania z ul. Leśną w miejscowości Lutom i dalej na zachód od ul. Leśnej biegnącej do wschodniej granicy gminy, część gminy Kwilcz położona na zachód linii wyznaczonej przez drogę nr 186 biegnącą od północnej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 24, następnie na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 24 biegnącą od skrzyżowania z drogą nr 186 do skrzyżowania z drogą w miejscowości Pólko, i dalej na zachód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od miejscowości Pólko przez miejscowość Wituchowo do południowej granicy gminy, w powiecie międzychodzkiem,

- gminy Lwówek, Kuślin, Opalenica, część gminy Miedzichowo położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 92, część gminy Nowy Tomyśl położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 305 w powiecie nowotomyskim,
- gminy Granowo, Grodzisk Wielkopolski i część gminy Kamieniec położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 308 w powiecie grodziskim,
- gminy Czempin, Kościan i miasto Kościan, Krzywiń, część gminy Śmigiel położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5 w powiecie kościańskim,
- powiat miejski Poznań,
- gminy Buk, Dopiewo, Komorniki, Tarnowo Podgórne, Stęszew, Swarzędz, Pobiedziska, Czerwonak, Mosina, miasto Luboń, miasto Puszczykowo i część gminy Kórnik położona na zachód od linii wyznaczonych przez drogi: nr S11 biegnącą od północnej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 434 i drogę nr 434 biegnącą od tego skrzyżowania do południowej granicy gminy, część gminy Rokietnica położona na południowy zachód od linii kolejowej biegnącej od północnej granicy gminy w miejscowości Krzyszkowo do południowej granicy gminy w miejscowości Kiekrz oraz część gminy wiejskiej Murowana Goślina położona na południe od linii kolejowej biegnącej od północnej granicy miasta Murowana Goślina do północno-wschodniej granicy gminy w powiecie poznańskim,
- gmina Kiszkowo i część gminy Klecko położona na zachód od rzeki Mała Wełna w powiecie gnieźnieńskim,
- gminy Lubasz, Czarnków z miastem Czarnków, część gminy Połajewo na położona na północ od drogi łączącej miejscowości Chraplewo, Tarnówko-Boruszyn, Krosin, Jakubowo, Połajewo - ul. Ryczywolska do północno-wschodniej granicy gminy oraz część gminy Wieleń położona na południe od linii kolejowej biegnącej od wschodniej granicy gminy przez miasto Wieleń i miejscowość Herburtowo do zachodniej granicy gminy w powiecie czarnkowsko-trzcianeckim,
- gmina Kaźmierz część gminy Duszniki położona na południowy – wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 306 biegnącą od północnej granicy gminy do miejscowości Duszniki, a następnie na południe od linii wyznaczonej przez ul. Niewierską oraz drogę biegnącą przez miejscowość Niewierz do zachodniej granicy gminy, część gminy Ostroróg, położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 186 i 184 biegnące od granicy gminy do miejscowości Ostroróg, a następnie od miejscowości Ostroróg przez miejscowości Piaskowo – Rudki do południowej granicy gminy, część gminy Wronki położona na północ od linii wyznaczonej przez drogi nr 182 i 186, miasto Szamotuły i część gminy Szamotuły położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 306 do linii wyznaczonej przez wschodnią granicę miasta Szamotuły i na południe od linii kolejowej biegnącej od południowej granicy miasta Szamotuły, do południowo-wschodniej granicy gminy oraz część gminy Obrzycko położona na zachód od drogi nr 185 łączącej miejscowości Gaj Mały, Słapanowo i Obrzycko do północnej granicy miasta Obrzycko, a następnie na zachód od drogi przebiegającej przez miejscowość Chraplewo w powiecie szamotulskim,
- gmina Budzyń w powiecie chodzieskim,
- gminy Mieścisko, Skoki i Wągrowiec z miastem Wągrowiec w powiecie wągrowieckim,
- powiat pleszewski,
- gmina Zagórów w powiecie słupeckim,
- gmina Pyzdry w powiecie wrzesińskim,
- gminy Kotlin, Żerków i część gminy Jarocin położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogi nr S11 i 15 w powiecie jarocińskim,
- gmina Rozdrażew, część gminy Koźmin Wielkopolski położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 15, część gminy Krotoszyn położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 15 oraz na wschód od granic miasta Krotoszyn w powiecie krotoszyńskim,
- gminy Nowe Skalmierzyce, Raszków, Ostrów Wielkopolski z miastem Ostrów Wielkopolski w powiecie ostrowskim,
- powiat miejski Kalisz,

- gminy Blizanów, Stawiszyn, Żelazków, Ceków – Kolonia, Godziesze Wielkie, Koźminek, Lisków, Mycielin, Opatówek, Szczytniki w powiecie kaliskim,
- gmina Malanów i część gminy Tuliszków położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 72 w powiecie tureckim,
- gminy Rychwał, Rzgów, Grodziec, część gminy Stare Miasto położona na południe od linii wyznaczonej przez autostradę nr A2 w powiecie konińskim,

w województwie zachodniopomorskim:

- część gminy Dębno położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 126 biegnącą od zachodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 23 w miejscowości Dębno, następnie na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 23 do skrzyżowania z ul. Jana Pawła II w miejscowości Cychry, następnie na północ od ul. Jana Pawła II do skrzyżowania z ul. Ogrodową i dalej na północ od linii wyznaczonej przez ul. Ogrodową, której przedłużenie biegnie do wschodniej granicy gminy w powiecie myśliborskim,
- gminy Chojna, Trzcianko - Źródło oraz część gminy Cedynia położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 124 biegnącą od zachodniej granicy gminy do miasta Cedynia, a następnie na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 125 biegnącą od miasta Cedynia do wschodniej granicy gminy w powiecie gryfińskim.

8. **Słowacja**

Următoarele zone de restricții de categoria I din Slovacia:

- the whole district of Vranov nad Topľou, except municipalities included in part II,
- the whole district of Humenné, except municipalities included in part II,
- the whole district of Snina,
- the whole district of Medzilaborce
- the whole district of Stropkov
- the whole district of Svidník, except municipalities included in part II,
- the whole district of Stará Ľubovňa, except municipalities included in part II,
- the whole district of whole Kežmarok,
- the whole district of Poprad,
- the whole district of Veľký Krtíš, except municipalities included in part II,
- in the whole district of Zvolen, except municipalities included in part II,
- the whole district of Detva, except municipalities included in part II,
- the whole district of Krupina, except municipalities included in part II,
- the whole district of Brezno.

PARTEA II

1. **Bulgaria**

Următoarele zone de restricții de categoria II din Bulgaria:

- the whole region of Haskovo,
- the whole region of Yambol,
- the whole region of Stara Zagora,
- the whole region of Pernik,
- the whole region of Kyustendil,
- the whole region of Plovdiv,
- the whole region of Pazardzhik,
- the whole region of Smolyan,
- the whole region of Dobrich,

- the whole region of Sofia city,
- the whole region of Sofia Province,
- the whole region of Blagoevgrad,
- the whole region of Razgrad,
- the whole region of Kardzhali,
- the whole region of Burgas excluding the areas in Part III,
- the whole region of Varna excluding the areas in Part III,
- the whole region of Silistra, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Ruse, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Veliko Tarnovo, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Pleven, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Targovishte, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Shumen, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Sliven, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Vidin, excluding the areas in Part III.

2. Germania

Următoarele zone de restricții de categoria II din Germania:

Bundesland Brandenburg:

- Landkreis Oder-Spree:
 - Gemeinde Grunow-Dammendorf,
 - Gemeinde Mixdorf
 - Gemeinde Schlaubetal,
 - Gemeinde Neuzelle,
 - Gemeinde Neißemünde,
 - Gemeinde Lawitz,
 - Gemeinde Eisenhüttenstadt,
 - Gemeinde Vogelsang,
 - Gemeinde Ziltendorf,
 - Gemeinde Wiesenau,
 - Gemeinde Friedland,
 - Gemeinde Siehdichum
 - Gemeinde Müllrose,
 - Gemeinde Groß Lindow,
 - Gemeinde Brieskow-Finkenheerd,
 - Gemeinde Ragow-Merz,
 - Gemeinde Beeskow,
 - Gemeinde Rietz-Neuendorf mit den Gemarkungen Groß Rietz und Birkholz,
 - Gemeinde Tauche mit den Gemarkungen Stremmen, Ranzig, Trebatsch, Sabrodt, Sawall, Mitweide und Tauche,
- Landkreis Dahme-Spreewald:
 - Gemeinde Jamlitz,
 - Gemeinde Lieberose,
 - Gemeinde Schwielochsee mit den Gemarkungen Goyatz, Jessern, Lamsfeld, Ressen, Speichrow und Zaue,

- Landkreis Spree-Neiße:
 - Gemeinde Schenkendöbern mit den Gemarkungen Stakow, Reicherskreuz, Groß Drewitz, Sembten, Lauschütz, Krayne, Lübbinchen, Grano, Pinnow, Bärenklau, Schenkendöbern und Atterwasch,
 - Gemeinde Guben mit den Gemarkungen Bresinchen, Guben und Deulowitz,
 - Gemeinde Forst (Lausitz) mit den Gemarkungen Groß Bademeusel und Klein Bademeusel,
 - Gemeinde Groß Schacksdorf-Simmersdorf mit der Gemarkung Groß Schacksdorf,
 - Gemeinde Neiße-Malxetal mit den Gemarkungen Preschen und Jerischke,
 - Gemeinde Döbern,
 - Gemeinde Jämlitz-Klein Düben,
 - Gemeinde Tschernitz mit der Gemarkung Tschernitz,
 - Landkreis Märkisch-Oderland:
 - Gemeinde Zechin,
 - Gemeinde Bleyen-Genschmar,
 - Gemeinde Neuhardenberg,
 - Gemeinde Golzow,
 - Gemeinde Küstriner Vorland,
 - Gemeinde Alt Tucheband,
 - Gemeinde Reitwein,
 - Gemeinde Podelzig,
 - Gemeinde Letschin,
 - Gemeinde Gusow-Platkow,
 - Gemeinde Seelow,
 - Gemeinde Vierlinden,
 - Gemeinde Lindendorf mit den Gemarkungen Sachsendorf, Libbenichen und Dolgeln – östlich der B 167,
 - Gemeinde Fichtenhöhe mit der Gemarkung Carzig – östlich der B 167,
 - Gemeinde Lebus,
 - Gemeinde Müncheberg mit den Gemarkungen Jahnfeld, Trebnitz, Obersdorf, Münchehofe und Hermersdorf,
 - Gemeinde Märkische Höhe mit der Gemarkung Rindenwalde,
 - Gemeinde Bliesdorf mit der Gemarkung Metzdorf,
 - Gemarkung Neutrebbin mit den Gemarkungen Wuschewier, Altbarnim, Neutrebbin, Alltrebbin östlich der L 34 und Altewin östlich der L 34 und südwestlich der L 33,
 - kreisfreie Stadt Frankfurt (Oder),
- Bundesland Sachsen:
- Landkreis Görlitz:
 - Gemeinde Bad Muskau,
 - Gemeinde Boxberg/O.L. östlich des Straßenverlaufes K8472 bis Kaschel – S121 – Jahmen – Dürrbacher Straße – K8472 – Eselsberg – S131 – Boxberg – K8481,
 - Gemeinde Gablenz,
 - Gemeinde Görlitz nördlich der Bundesautobahn A4,
 - Gemeinde Groß Düben südlich des Straßenverlaufes S126 – Halbendorf – K8478,
 - Gemeinde Hähnichen,

- Gemeinde Hohendubrau östlich des Straßenverlaufes der Verbindungsstraße Buchholz-Gebelzig – S55,
- Gemeinde Horka
- Gemeinde Kodersdorf nördlich der Bundesautobahn A4,
- Gemeinde Krauschwitz i.d. O.L.,
- Gemeinde Kreba-Neudorf,
- Gemeinde Mücka östlich des Straßenverlaufes S55 - K8471 - Förstgen - K8472,
- Gemeinde Neißeaue,
- Gemeinde Niesky,
- Gemeinde Quitzdorf am See,
- Gemeinde Rietschen,
- Gemeinde Rothenburg/ O.L.,
- Gemeinde Schleife östlich des Straßenverlaufes S130 – S126,
- Gemeinde Schöpstal nördlich der Bundesautobahn A4,
- Gemeinde Trebendorf östlich der K8481,
- Gemeinde Vierkirchen nördlich der Bundesautobahn A4 und östlich der Verbindungsstraße Buchholz-Gebelzig,
- Gemeinde Waldhufen nördlich der Bundesautobahn A4,
- Gemeinde Weißkeißel,
- Gemeinde Weißwasser/O.L. östlich der K8481.

3. Estonia

Următoarele zone de restricții de categoria II din Estonia:

- Eesti Vabariik (välja arvatud Hiiu maakond).

4. Letonia

Următoarele zone de restricții de categoria II din Letonia:

- Ādažu novads,
- Aizputes novads Aizputes, Cīravas un Lažas pagasts, Kalvenes pagasta daļa uz rietumiem no ceļa pie Vārtājas upes līdz autoceļam A9, uz dienvidiem no autoceļa A9, uz rietumiem no autoceļa V1200, Kazdangas pagasta daļa uz rietumiem no ceļa V1200, P115, P117, V1296, Aizputes pilsēta,
- Aglonas novads,
- Aizkraukles novads,
- Aknīstes novads,
- Alojas novads,
- Alsungas novads,
- Alūksnes novads,
- Amatas novads,
- Apes novads,
- Auces novads,
- Babītes novads,
- Baldones novads,
- Baltinavas novads,
- Balvu novads,
- Bauskas novads,

- Beverīnas novads,
- Brocēnu novads,
- Burtnieku novads,
- Carnikavas novads,
- Cēsu novads
- Cesvaines novads,
- Ciblas novads,
- Dagdas novads,
- Daugavpils novads,
- Dobeles novads,
- Dundagas novads,
- Durbes novads,
- Engures novads,
- Ērgļu novads,
- Garkalnes novads,
- Grobiņas novada Bārtas pagasts,
- Gulbenes novads,
- Iecavas novads,
- Ikšķiles novads,
- Ilūkstes novads,
- Inčukalna novads,
- Jaunjelgavas novads,
- Jaunpiebalgas novads,
- Jaunpils novads,
- Jēkabpils novads,
- Jelgavas novads,
- Kandavas novads,
- Kārsavas novads,
- Ķeguma novads,
- Ķekavas novads,
- Kocēnu novads,
- Kokneses novads,
- Krāslavas novads,
- Krimuldas novads,
- Krustpils novads,
- Kuldīgas novada, Laidu pagasta daļa uz ziemeļiem no autoceļa V1296, Padures, Rumbas, Rendas, Kabiles, Vārmes, Pelču, Ēdoles, Ivandes, Kurmāles, Turlavas, Gudenieku un Snēpeles pagasts, Kuldīgas pilsēta,
- Lielvārdes novads,
- Līgatnes novads,
- Limbažu novads,
- Līvānu novads,
- Lubānas novads,
- Ludzas novads,

- Madonas novads,
- Mālpils novads,
- Mārupes novads,
- Mazsalacas novads,
- Mērsraga novads,
- Naukšēnu novads,
- Neretas novads,
- Ogres novads,
- Olaines novads,
- Ozolnieku novads,
- Pārgaujas novads,
- Pāvilostas novada Sakas pagasts, Pāvilostas pilsēta,
- Pļaviņu novads,
- Preiļu novads,
- Priekules novads,
- Priekuļu novads,
- Raunas novads,
- republikas pilsēta Daugavpils,
- republikas pilsēta Jelgava,
- republikas pilsēta Jēkabpils,
- republikas pilsēta Jūrmala,
- republikas pilsēta Rēzekne,
- republikas pilsēta Valmiera,
- Rēzeknes novads,
- Riebiņu novads,
- Rojas novads,
- Ropažu novads,
- Rucavas novada Dunikas pagasts,
- Rugāju novads,
- Rundāles novads,
- Rūjienas novads,
- Salacgrīvas novads,
- Salas novads,
- Salaspils novads,
- Saldus novads,
- Saulkrastu novads,
- Sējas novads,
- Siguldas novads,
- Skrīveru novads,
- Skrundas novada Raņķu pagasta daļa uz ziemeļiem no autoceļa V1272 līdz robežai ar Ventas upi, Skrundas pagasta daļa no Skrundas uz ziemeļiem no autoceļa A9 un austrumiem no Ventas upes,
- Smiltenes novads,

- Stopiņu novada daļa, kas atrodas uz austrumiem no autoceļa V36, P4 un P5, Acones ielas, Dauguļupes ielas un Dauguļupītes,
- Strenču novads,
- Talsu novads,
- Tērvetes novads,
- Tukuma novads,
- Vaiņodes novada Vaiņodes pagasts un Embūtes pagasta daļa uz dienvidiem autoceļa P116, P106,
- Valkas novads,
- Varakļānu novads,
- Vārkavas novads,
- Vecpiebalgas novads,
- Vecumnieku novads,
- Ventspils novads,
- Viesītes novads,
- Viļakas novads,
- Viļānu novads,
- Zilupes novads.

5. Lituania

Urmātoarele zone de restricții de categoria II din Lituania:

- Alytaus miesto savivaldybė,
- Alytaus rajono savivaldybė,
- Anykščių rajono savivaldybė,
- Akmenės rajono savivaldybė,
- Birštono savivaldybė,
- Biržų miesto savivaldybė,
- Biržų rajono savivaldybė,
- Druskininkų savivaldybė,
- Elektrėnų savivaldybė,
- Ignalinos rajono savivaldybė,
- Jonavos rajono savivaldybė,
- Joniškio rajono savivaldybė,
- Jurbarko rajono savivaldybė: Eržvilko, Girdžių, Jurbarko miesto, Jurbarkų, Raudonės, Šimkaičių, Skirsnemunės, Smalininkų, Veliuonos ir Viešvilės seniūnijos,
- Kaišiadorių rajono savivaldybė,
- Kalvarijos savivaldybė,
- Kauno miesto savivaldybė,
- Kauno rajono savivaldybė: Akademijos, Alšėnų, Batniavos, Ežerėlio, Domeikavos, Garliavos, Garliavos apylinkių, Karmėlavos, Kulautuvos, Lapių, Linksmakalnio, Neveronių, Raudondvario, Ringaudų, Rokų, Samylų, Taurakiemio, Vandžiogalos, Užliedžių, Vilkijos, ir Zapyškio seniūnijos, Babtų seniūnijos dalis į rytus nuo kelio A1, ir Vilkijos apylinkių seniūnijos dalis į vakarus nuo kelio Nr. 1907,
- Kazlų rūdos savivaldybė,
- Kelmės rajono savivaldybė,

- Kėdainių rajono savivaldybė: Dotnuvos, Gudžiūnų, Kėdainių miesto, Krakių, Pelėdnagių, Surviliškio, Šėtos, Truskavos, Vilainių ir Josvainių seniūnijos dalis į šiaurę ir rytus nuo kelio Nr. 229 ir Nr. 2032,
- Klaipėdos rajono savivaldybė: Judrėnų, Endriejavo ir Veiviržėnų seniūnijos,
- Kupiškio rajono savivaldybė,
- Kretingos rajono savivaldybė,
- Lazdijų rajono savivaldybė,
- Marijampolės savivaldybė,
- Mažeikių rajono savivaldybė,
- Molėtų rajono savivaldybė,
- Pagėgių savivaldybė,
- Pakruojo rajono savivaldybė,
- Panevėžio rajono savivaldybė,
- Panevėžio miesto savivaldybė,
- Pasvalio rajono savivaldybė,
- Radviliškio rajono savivaldybė,
- Rietavo savivaldybė,
- Prienų rajono savivaldybė,
- Plungės rajono savivaldybė: Žlibinų, Stalgėnų, Nausodžio, Plungės miesto, Šateikių ir Kulių seniūnijos,
- Raseinių rajono savivaldybė: Betygalos, Girkalnio, Kalnujų, Nemakščių, Pagojukų, Paliepių, Raseinių miesto, Raseinių, Šiluvos, Viduklės seniūnijos,
- Rokiškio rajono savivaldybė,
- Skuodo rajono savivaldybės: Aleksandrijos, Ylakių, Lenkimų, Mosėdžio, Skuodo ir Skuodo miesto seniūnijos,
- Šakių rajono savivaldybė,
- Šalčininkų rajono savivaldybė,
- Šiaulių miesto savivaldybė,
- Šiaulių rajono savivaldybė,
- Šilutės rajono savivaldybė,
- Širvintų rajono savivaldybė,
- Šilalės rajono savivaldybė,
- Švenčionių rajono savivaldybė,
- Tauragės rajono savivaldybė,
- Telšių rajono savivaldybė,
- Trakų rajono savivaldybė,
- Ukmergės rajono savivaldybė,
- Utenos rajono savivaldybė,
- Varėnos rajono savivaldybė,
- Vilniaus miesto savivaldybė,
- Vilniaus rajono savivaldybė,
- Vilkaviškio rajono savivaldybė,
- Visagino savivaldybė,
- Zarasų rajono savivaldybė.

6. Ungaria

Următoarele zone de restricții de categoria II din Ungaria:

- Békés megye 950150, 950250, 950350, 950450, 950550, 950650, 950660, 950750, 950850, 950860, 951050, 951150, 951250, 951260, 951350, 951450, 951460, 951550, 951650, 951750, 952150, 952250, 952350, 952450, 952550, 952650, 953250, 953260, 953270, 953350, 953450, 953550, 953560, 953950, 954050, 954060, 954150, 956250, 956350, 956450, 956550, 956650 és 956750 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Borsod-Abaúj-Zemplén megye valamennyi vadgazdálkodási egységének teljes területe,
- Fejér megye 403150, 403160, 403260, 404250, 404550, 404560, 405450, 405550, 405650, 406450 és 407050 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Hajdú-Bihar megye valamennyi vadgazdálkodási egységének teljes területe,
- Heves megye valamennyi vadgazdálkodási egységének teljes területe,
- Jász-Nagykun-Szolnok megye 750250, 750550, 750650, 750750, 750850, 750970, 750980, 751050, 751150, 751160, 751250, 751260, 751350, 751360, 751450, 751460, 751470, 751550, 751650, 751750, 751850, 751950, 752150, 752250, 752350, 752450, 752460, 752550, 752560, 752650, 752750, 752850, 752950, 753060, 753070, 753150, 753250, 753310, 753450, 753550, 753650, 753660, 753750, 753850, 753950, 753960, 754050, 754150, 754250, 754360, 754370, 754850, 755550, 755650 és 755750 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Komárom-Esztergom megye: 251950, 252050, 252350, 252450, 252460, 252550, 252650, 252750, 252850, 252860, 252950, 252960, 253050, 253150, 253250, 253350, 253450 és 253550 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Nógrád megye valamennyi vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Pest megye 570150, 570250, 570350, 570450, 570550, 570650, 570750, 570850, 570950, 571050, 571150, 571250, 571350, 571650, 571750, 571760, 571850, 571950, 572050, 573550, 573650, 574250, 577250, 580050 és 580150 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Szabolcs-Szatmár-Bereg megye valamennyi vadgazdálkodási egységének teljes területe.

7. Polonia

Următoarele zone de restricții de categoria II din Polonia:

w województwie warmińsko-mazurskim:

- gminy Kalinowo, Stare Juchy, Prostki oraz gmina wiejska Elk w powiecie elckim,
- powiat elbląski,
- powiat miejski Elbląg,
- powiat gołdapski,
- powiat piski,
- powiat bartoszycki,
- gminy Biskupiec, Jeziorany, Kolno, część gminy Olsztynek położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr S51 biegnącą od wschodniej granicy gminy do miejscowości Ameryka oraz na zachód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od skrzyżowania z drogą S51 do północnej granicy gminy, łączącej miejscowości Mańki – Mycyny – Ameryka w powiecie olsztyńskim,
- powiat ostródzki,
- powiat olecki,
- powiat giżycki,
- powiat braniewski,
- powiat kętrzyński,
- gminy Lubomino i Orneta w powiecie lidzbarskim,
- gmina Nidzica i część gminy Kozłowo położona na północ od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie nidzickim,

- gminy Dźwierzuty, Jedwabno, Pasym, Szczytno i miasto Szczytno i Świętajno w powiecie szczywieńskim,
- powiat mrągowski,
- gminy Lubawa, miasto Lubawa, Zalewo, miasto Iława i część gminy wiejskiej Iława położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 521 biegnącą od zachodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą łączącą miejscowości Szymbark - Ząbrowo - Segnowy - Laseczno - Gulb, a następnie na wschód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Szymbark - Ząbrowo - Segnowy - Laseczno - Gulb biegnącą do południowej granicy gminy w powiecie iławskim,
- część gminy wiejskiej Nowe Miasto Lubawskie położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od zachodniej granicy gminy do miejscowości Lekarty, a następnie na północny -wschód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Lekarty - Nowy Dwór Bratiański biegnącą do północnej granicy gminy miejskiej Nowe Miasto Lubawskie oraz na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 538, część gminy Grodziczno położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 538 w powiecie nowomiejskim,
- powiat węgorzewski,
- część gminy Rybno położona na północ od linii kolejowej, część gminy wiejskiej Działdowo położona na północ od linii wyznaczonej przez linie kolejowe biegnące od wschodniej do zachodniej granicy gminy w powiecie działdowskim,

w województwie podlaskim:

- powiat bielski,
- powiat grajewski,
- powiat moniecki,
- powiat sejneński,
- gminy Łomża, Piątница, Jedwabne, Przytuły i Wizna w powiecie łomżyńskim,
- powiat miejski Łomża,
- powiat siemiatycki,
- powiat hajnowski,
- gminy Ciechanowiec, Klukowo, Szepietowo, Kobylin-Borzymy, Nowe Piekuty, Sokoły i część gminy Kulesze Kościelne położona na północ od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie wysokomazowieckim,
- gmina Rutki i część gminy Kołaki Kościelne położona na północ od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie zambrowskim,
- gminy Mały Potok i Stawiski w powiecie kolneńskim,
- powiat białostocki,
- powiat suwalski,
- powiat miejski Suwałki,
- powiat augustowski,
- powiat sokólski,
- powiat miejski Białystok,

w województwie mazowieckim:

- gminy Domanice, Korczew, Kotuń, Mordy, Paprotnia, Przesmyki, Siedlce, Skórzec, Wiśniew, Wodynie, Zbuczyn w powiecie siedleckim,
- powiat miejski Siedlce,
- gminy Ceranów, Jabłonna Lacka, Kosów Lacki, Repki, Sabnie, Sterdyń w powiecie sokołowskim,
- powiat łosicki,
- powiat sochaczewski,

- gminy Policzna, Przyłęk, Tczów i Zwolen w powiecie zwoleńskim,
 - powiat kozienicki,
 - gminy Chotcza i Solec nad Wisłą w powiecie lipskim,
 - gminy Gózd, Jastrzębia, Jedlnia Letnisko, Pionki z miastem Pionki, Skaryszew, Jedlińsk, Przytyk, Zakrzew, część gminy Iłża położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 9, część gminy Wolanów położona na północ od drogi nr 12 w powiecie radomskim,
 - gminy Bodzanów, Słubice, Wyszogród i Mała Wieś w powiecie płockim,
 - powiat nowodworski,
 - gminy Czerwińsk nad Wisłą, Naruszewo, Załuski w powiecie płońskim,
 - gminy: miasto Kobyłka, miasto Marki, miasto Ząbki, miasto Zielonka w powiecie wołomińskim,
 - gminy Borowie, Garwolin z miastem Garwolin, Miastków Kościelny, Parysów, Pilawa, część gminy Wilga położona na północ od linii wyznaczonej przez rzekę Wilga biegnącą od wschodniej granicy gminy do ujścia do rzeki Wisły, część gminy Górzno położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Łąki i Górzno biegnącą od wschodniej granicy gminy, następnie od miejscowości Górzno na północ od drogi nr 1328W biegnącej do drogi nr 17, a następnie na północ od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą
 - od drogi nr 17 do zachodniej granicy gminy przez miejscowości Józefów i Kobyła Wola w powiecie garwolińskim,
 - gminy Boguty – Pianki, Zaręby Kościelne, Nur i część gminy Małkinia Górna położona na południe od rzeki Brok w powiecie ostrowskim,
 - gminy Chlewiska i Szydłowiec w powiecie szydlowieckim,
 - gminy Cegłów, Dębe Wielkie, Halinów, Latowicz, Mińsk Mazowiecki i miasto Mińsk Mazowiecki, Mrozy, Siennica, miasto Sulejówek w powiecie mińskim,
 - powiat otwocki,
 - powiat warszawski zachodni,
 - powiat legionowski,
 - powiat piaseczyński,
 - powiat pruszkowski,
 - powiat grójecki,
 - powiat grodziski,
 - powiat żyrardowski,
 - powiat białobrzegi,
 - powiat przysuski,
 - powiat miejski Warszawa,
- w województwie lubelskim:
- powiat bialski,
 - powiat miejski Biała Podlaska,
 - gminy Batorz, Godziszów, Janów Lubelski, Modliborzyce i Potok Wielki w powiecie janowskim,
 - gminy Janowiec, Kazimierz Dolny, Końskowola, Kurów, Markuszów, Nałęczów, Puławy z miastem Puławy, Wąwolnica i Żyrzyn w powiecie puławskim,
 - gminy Nowodwór, miasto Dęblin i część gminy Ryki położona na południe od linii wyznaczonej przez linię kolejową powiecie ryckim,
 - gminy Adamów, Krzywdą, Stoczek Łukowski z miastem Stoczek Łukowski, Wola Mysłowska, Trzebieszów, Stanin, Wojcieszków, gmina wiejska Łuków i miasto Łuków w powiecie łukowskim,

- powiat lubelski,
 - powiat miejski Lublin,
 - gminy Niedźwiada, Ostrówek, Ostrów Lubelski, Serniki, Uścimów i Lubartów z miastem Lubartów w powiecie lubartowskim,
 - powiat łęczyński,
 - powiat świdnicki,
 - gminy Fajslawice, Gorzków, Izbica, Krasnystaw z miastem Krasnystaw, Kraśniczyn, Łopiennik Górny, Siennica Różana i część gminy Żółkiewka położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 842 w powiecie krasnostawskim,
 - gminy Chełm, Ruda – Huta, Sawin, Rejowiec, Rejowiec Fabryczny z miastem Rejowiec Fabryczny, Siedliszcze, Wierzbica, Żmudź, Dorohusk, Dubienka, Kamień, Leśniowice, Wojsławice w powiecie chełmskim,
 - powiat miejski Chełm,
 - powiat kraśnicki,
 - powiat opolski,
 - powiat parczewski,
 - powiat włodawski,
 - powiat radzyński,
 - powiat miejski Zamość,
 - gminy Sitno, Skierbieszów, Stary Zamość, Zamość w powiecie zamojskim
- w województwie podkarpackim:
- powiat stalowowolski,
 - gminy Oleszyce, Lubaczów z miastem Lubaczów, Wielkie Oczy w powiecie lubaczowskim,
 - część gminy Kamień położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19, część gminy Sokołów Małopolski położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 875 w powiecie rzeszowskim,
 - gminy Cmolas i Majdan Królewski w powiecie kolbuszowskim,
 - gminy Grodzisko Dolne, część gminy wiejskiej Leżajsk położona na południe od miasta Leżajsk oraz na zachód od linii wyznaczonej przez rzekę San, w powiecie leżajskim,
 - gmina Jarocin, część gminy Harasiuki położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 1048 R, część gminy Ulanów położona na północ od linii wyznaczonej przez rzekę Tanew, część gminy Nisko położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19 oraz na północ od linii wyznaczonej przez linię kolejową biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 19, część gminy Jeżowe położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19 w powiecie niżańskim,
 - powiat tarnobrzeski,
 - część gminy wiejskiej Przeworsk położona na zachód od miasta Przeworsk i na zachód od linii wyznaczonej przez autostradę A4 biegnącą od granicy z gminą Tryńcza do granicy miasta Przeworsk, część gminy Zarzecze położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 1594R biegnącą od północnej granicy gminy do miejscowości Zarzecze oraz na południe od linii wyznaczonej przez drogi nr 1617R oraz 1619R biegnącą do południowej granicy gminy oraz na północ od linii wyznaczonej przez rzekę Mlecza w powiecie przeworskim,
- w województwie pomorskim:
- gminy Dzierżgoń i Stary Dzierżgoń w powiecie sztumskim,
 - gmina Stare Pole w powiecie malborskim,
 - gminy Stegny, Sztutowo i część gminy Nowy Dwór Gdański położona na północny - wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 55 biegnącą od

- południowej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 7, następnie przez drogę nr 7 i S7 biegnącą do zachodniej granicy gminy w powiecie nowodworskim,

w województwie świętokrzyskim:

- gmina Tarłów i część gminy Ożarów położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 74 w powiecie opatowskim,
- część gminy Brody położona na zachód od linii kolejowej biegnącej od miejscowości Marcule i od północnej granicy gminy przez miejscowości Klepacze i Karczma Kunowska do południowej granicy gminy oraz na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 9 i na północny - wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 0618T biegnącą od północnej granicy gminy do skrzyżowania w miejscowości Lipie oraz przez drogę biegnącą od miejscowości Lipie do wschodniej granicy gminy i część gminy Mirzec położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 744 biegnącą od południowej granicy gminy do miejscowości Tychów Stary a następnie przez drogę nr 0566T biegnącą od miejscowości Tychów Stary w kierunku północno - wschodnim do granicy gminy w powiecie starachowickim,
- gmina Gowarczów, część gminy Końskie położona na wschód od linii kolejowej, część gminy Stąporków położona na północ od linii kolejowej w powiecie koneckim,

w województwie lubuskim:

- powiat wschowski,
- gmina Kostrzyn nad Odrą i część gminy Witnica położona na południowy zachód od drogi biegnącej od zachodniej granicy gminy od miejscowości Krześnica, przez miejscowości Kamień Wielki - Mościce - Witnica - Kłopotowo do południowej granicy gminy w powiecie gorzowskim,
- gminy Gubin z miastem Gubin, Maszewo i część gminy Bytnica położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 1157F w powiecie krośnieńskim,
- powiat ślubicki,
- gminy Słońsk, Sulęcín i Torzym w powiecie sulęcińskim,
- gminy Bledzew i Międzyrzecz w powiecie międzyrzeckim,
- gminy Kolsko, część gminy Kożuchów położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę 283 biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 290 i na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 290 biegnącej od miasta Mirocín Dolny do zachodniej granicy gminy, część gminy Bytom Odrzański położona na północny zachód od linii wyznaczonej przez drogi nr 293 i 326, część gminy Nowe Miasteczko położona na zachód od linii wyznaczonych przez drogi 293 i 328, część gminy Siedlisko położona na północny zachód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od rzeki Odry przy południowe granicy gminy do drogi nr 326 łączącej się z drogą nr 325 biegnącą w kierunku miejscowości Różanówka do skrzyżowania z drogą nr 321 biegnącą od tego skrzyżowania w kierunku miejscowości Bielawy, a następnie przedłużoną przez drogę przeciwpożarową biegnącą od drogi nr 321 w miejscowości Bielawy do granicy gminy w powiecie nowosolskim,
- gminy Nowogród Bobrzański, Trzebiechów, część gminy Bojadła położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 278 biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 282 i na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 282 biegnącej od miasta Bojadła do zachodniej granicy gminy, część gminy Sulechów położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr S3 oraz na południe od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Kępsko - Buków biegnącą od zachodniej granicy gminy do miejscowości Buków, a następnie na wschód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Buków - Miłkowo biegnącą od miejscowości Buków do północnej granicy gminy w powiecie zielonogórskim,
- powiat żarski,
- gminy Brzeźnica, Iłowa, Małomice, Szprotawa, Wymiarki, Żagań, miasto Żagań, miasto Gozdnicza, część gminy Niegosławice położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 328 w powiecie żagańskim,
- gmina Łągów, część gminy Lubrza położona na północ od linii wyznaczonej przez autostradę A2 i część gminy Świebodzin położona na północ od linii wyznaczonej przez autostradę A2w powiecie świebodzińskim,

w województwie dolnośląskim:

- gmina Pęcław, część gminy Kotla położona na północ od linii wyznaczonej przez rzekę Krzycki Rów, część gminy wiejskiej Głogów położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogi nr 12, 319 oraz 329, część miasta Głogów położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 w powiecie głogowskim,
- gminy Grębocice i Polkowice w powiecie polkowickim,
- gmina Rudna w powiecie lubińskim,
- część gminy Niechlów położona na południowy – zachód od linii wyznaczonej przez rzekę Barycz, część gminy Jemielno położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 323 w powiecie górowskim,

w województwie wielkopolskim:

- gminy Przemęt i Wolsztyn w powiecie wolsztyńskim,
- gmina Wielichowo część gminy Kamieniec położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 308 i część gminy Rakoniewice położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 305 w powiecie grodziskim,
- gminy Wijewo, Włoszakowice, część gminy Lipno położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5 i część gminy Świąciechowa położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 oraz na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5 w powiecie leszczyńskim,
- część gminy Śmigiel położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5, w powiecie kościańskim,
- powiat obornicki,
- część gminy Połajewo na położona na południe od drogi łączącej miejscowości Chraplewo, Tarnówko-Boruszyn, Krosin, Jakubowo, Połajewo - ul. Ryczywolska do północno-wschodniej granicy gminy w powiecie czarnkowsko-trzcianeckim,
- gmina Suchy Las, część gminy wiejskiej Murowana Goślina położona na północ od linii kolejowej biegnącej od północnej granicy miasta Murowana Goślina do północno-wschodniej granicy gminy oraz część gminy Rokietnica położona na północ i na wschód od linii kolejowej biegnącej od północnej
- granicy gminy w miejscowości Krzyszkowo do południowej granicy gminy w miejscowości Kiekrz w powiecie poznańskim,
- gmina Pniewy, część gminy Duszniki położona na północny – zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 306 biegnącą od północnej granicy gminy do miejscowości Duszniki, a następnie na północ od linii wyznaczonej przez ul. Niewierską oraz drogę biegnącą przez miejscowość Niewierz do zachodniej granicy gminy, część gminy Ostroróg położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 186 i 184 biegnące od granicy gminy do miejscowości Ostroróg, a następnie od miejscowości Ostroróg przez miejscowości Piaskowo – Rudki do południowej granicy gminy, część gminy Wronki położona na południe od linii wyznaczonej przez drogi nr 182 i 186, część gminy Szamotuły położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 306 oraz na wschód od wschodniej granicy miasta Szamotuły i na północ od linii kolejowej biegnącej od południowej granicy miasta Szamotuły do południowo-wschodniej granicy gminy oraz część gminy Obrzycko położona na wschód od drogi nr 185 łączącej miejscowości Gaj Mały, Słapanowo i Obrzycko do północnej granicy miasta Obrzycko, a następnie na wschód od drogi przebiegającej przez miejscowość Chraplewo w powiecie szamotulskim,
- część gminy Sieraków położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 186 biegnącą od południowej granicy gminy do miejscowości Lutomek, a następnie na wschód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od skrzyżowania z drogą nr 186 w miejscowości Lutomek biegnącą do skrzyżowania z ul. Leśną w miejscowości Lutom i dalej na wschód od ul. Leśnej biegnącej do wschodniej granicy gminy, część gminy Kwilcz położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 186 biegnącą od północnej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 24, następnie na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 24 biegnącą od skrzyżowania z drogą nr 186 do skrzyżowania z drogą w miejscowości Pólko, i dalej na wschód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od miejscowości Pólko przez miejscowość Wituchowo do południowej granicy gminy w powiecie międzychodzkiem

w województwie łódzkim:

- gminy Białaczów, Drzewica, Opoczno i Poświętne w powiecie opoczyńskim,
- gminy Biała Rawska, Regnów i Sadkowiec w powiecie rawskim,
- gmina Kowiesy w powiecie skierniewickim,

w województwie zachodniopomorskim:

- gmina Boleszkowice i część gminy Dębno położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 126 biegnącą od zachodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 23 w miejscowości Dębno, następnie na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 23 do skrzyżowania z ul. Jana Pawła II w miejscowości Cychry, następnie na południe od ul. Jana Pawła II do skrzyżowania z ul. Ogrodową i dalej na południe od linii wyznaczonej przez ul. Ogrodową, której przedłużenie biegnie do wschodniej granicy gminy w powiecie myśliborskim,
- gminy Mieszkowice, Moryń, część gminy Cedynia położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 124 biegnącą od zachodniej granicy gminy do miasta Cedynia, a następnie na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 125 biegnącą od miasta Cedynia do wschodniej granicy gminy w powiecie gryfińskim.

8. Slovakia

Următoarele zone de restricții de categoria II din Slovacia:

- the whole district of Gelnica,
- the whole district of Spišská Nová Ves,
- the whole district of Levoča,
- in the whole district of Michalovce,
- the whole district of Košice-okolie,
- the whole district of Rožnava,
- the whole city of Košice,
- the whole district of Sobrance,
- in the district of Vranov nad Topľou, the whole municipalities of Zámutov, Rudlov, Jusková Voľa, Banské, Cabov, Davidov, Kamenná Poruba, Vechec, Čaklov, Sol', Komárany, Čičava, Nižný Kručov, Vranov nad Topľou, Sačurov, Sečovská Polianka, Dlhé Klčovo, Nižný Hrušov, Poša, Nižný Hrabovec, Hencovce, Kučín, Majerovce, Sedliská, Kladzany and Tovarnianska Polianka, Herrmanovce nad Topľou, Petrovce, Pavlovce, Hanušovce nad Topľou, Medzianky, Radvanovce, Babie, Vlača, Ďurďoš, Prosačov, Remeniny,
- Skrabské, Bystré, Petkovce, Michalok, Vyšný Žipov, Čierne nad Topľou, Zlatník, Hlinné, Jastrabie nad Topľou, Merník, Ondavské Maťašovce, Tovarné,
- in the district of Humenné the whole municipalities of Hudcovce, Brekov, Jasenov, Ptičie, Chlmec, Porúbka,
- the whole district of Prešov,
- in the whole district of Sabinov,
- in the district of Svidník, the whole municipalities of Dukovce, Želmanovce, Kuková, Kalnište, Lužany pri Ondave, Lúčka, Giraltovec, Kračúnovce, Železník, Kobylince, Mičakovce,
- the whole district of Bardejov,
- in the district of Stará Ľubovňa, the whole municipalities of Kyjov, Pusté Pole, Šarišské Jastrabie, Čirč, Ruská Voľa nad Popradom, Obručné, Vislanka, Ďurková, Plaveč, Ľubotín, Orlov,

- the whole district of Revúca,
- the whole district of Rimavská Sobota,
- in the district of Veľký Krtíš, the whole municipalities of Luboriečka, Muľa, Dolná Strehová, Závada, Pravica, Chrtány, Senné, Brusník, Horná Strehová, Slovenské Kľačany, Vieska, Veľký Lom, Suché Brezovo, Horné Strháre, Dolné Strháre, Modrý Kameň, Veľký Krtíš, Veľké Zlievce, Malé Zlievce, Veľké Stračiny, Malé Stračiny, Bušince, Čeláre, Gabušovce, Zombor, Olováry, Malý Krtíš, Nová Ves, Šuľa, Červeňany, Sucháň, Dačov Lom,
- the whole district of Lučenec,
- the whole district of Poltár
- in the district of Zvolen, the whole municipalities Lešť, Pliešovce
- in the district of Detva, the whole municipalities of Stará Huta, Vígľašská Huta, - Kalinka, Slatinské Lazy, Stožok, Klokoč, Vígľaš, Detva,
- in the district of Krupina the whole municipalities of Senohrad, Horné Mladonice, Dolné Mladonice, Čekovce, Lackov.

PARTEA III

1. Bulgaria

Următoarele zone de restricții de categoria III din Bulgaria:

- the whole region of Gabrovo,
- the whole region of Lovech,
- the whole region of Montana,
- the Pleven region:
 - the whole municipality of Belene
 - the whole municipality of Gulyantzi
 - the whole municipality of Dolna Mitropolia
 - the whole municipality of Dolni Dabnik
 - the whole municipality of Iskar
 - the whole municipality of Knezha
 - the whole municipality of Nikopol
 - the whole municipality of Pordim
 - the whole municipality of Cherven bryag,
- the Ruse region:
 - the whole municipality of Dve mogili,
- the Shumen region:
 - the whole municipality of Veliki Preslav,
 - the whole municipality of Venetz,
 - the whole municipality of Varbitza,
 - the whole municipality of Kaolinovo,
 - the whole municipality of Novi pazar,
 - the whole municipality of Smyadovo,
 - the whole municipality of Hitrino,
- the Silistra region:
 - the whole municipality of Alfatar,
 - the whole municipality of Glavnitza,

- the whole municipality of Dulovo
- the whole municipality of Kaynardzha,
- the whole municipality of Tutrakan,
- the Sliven region:
 - the whole municipality of Kotel,
 - the whole municipality of Nova Zagora,
 - the whole municipality of Tvarditza,
- the Targovishte region:
 - the whole municipality of Antonovo,
 - the whole municipality of Omurtag,
 - the whole municipality of Opaka,
- the Vidin region,
 - the whole municipality of Belogradchik,
 - the whole municipality of Boynitza,
 - the whole municipality of Bregovo,
 - the whole municipality of Gramada,
 - the whole municipality of Dimovo,
 - the whole municipality of Kula,
 - the whole municipality of Makresh,
 - the whole municipality of Novo selo,
 - the whole municipality of Ruzhintzi,
 - the whole municipality of Chuprene,
- the Veliko Tarnovo region:
 - the whole municipality of Veliko Tarnovo,
 - the whole municipality of Gorna Oryahovitza,
 - the whole municipality of Elena,
 - the whole municipality of Zlataritza,
 - the whole municipality of Lyaskovetz,
 - the whole municipality of Pavlikeni,
 - the whole municipality of Polski Trambesh,
 - the whole municipality of Strazhitza,
 - the whole municipality of Suhindol,
- the whole region of Vratza,
- in Varna region:
 - the whole municipality of Avren,
 - the whole municipality of Beloslav,
 - the whole municipality of Byala,
 - the whole municipality of Dolni Chiflik,
 - the whole municipality of Devnya,
 - the whole municipality of Dalgopol,
 - the whole municipality of Provadia,
 - the whole municipality of Suvorovo,

- the whole municipality of Varna,
- the whole municipality of Vetrino,
- in Burgas region:
 - the whole municipality of Burgas,
 - the whole municipality of Kameno,
 - the whole municipality of Malko Tarnovo,
 - the whole municipality of Primorsko,
 - the whole municipality of Sozopol,
 - the whole municipality of Sredets,
 - the whole municipality of Tsarevo,
 - the whole municipality of Sungurlare,
 - the whole municipality of Ruen,
 - the whole municipality of Aytos.

2. Italia

Următoarele zone de restricții de categoria III din Italia:

- tutto il territorio della Sardegna.

3. Letonia

Următoarele zone de restricții de categoria III din Letonia:

- Aizputes novada Kalvenes pagasta daļa uz austrumiem no ceļa pie Vārtājas upes līdz autoceļam A9, uz ziemeļiem no autoceļa A9, uz austrumiem no autoceļa V1200, Kazdangas pagasta daļa uz austrumiem no ceļa V1200, P115, P117, V1296,
- Kuldīgas novada, Laidu pagasta daļa uz dienvidiem no autoceļa V1296,
- Skrundas novada Rudbāržu, Nīkrāces pagasts, Raņķu pagasta daļa uz dienvidiem no autoceļa V1272 līdz robežai ar Ventas upi, Skrundas pagasts (izņemot pagasta daļa no Skrundas uz ziemeļiem no autoceļa A9 un austrumiem no Ventas upes), Skrundas pilsēta,
- Vaiņodes novada Embūtes pagasta daļa uz ziemeļiem autoceļa P116, P106.

4. Lituania

Următoarele zone de restricții de categoria III din Lituania:

- Jurbarko rajono savivaldybė: Seredžiaus ir Juodaičių seniūnijos,
- Kauno rajono savivaldybė: Čekiškės seniūnija, Babtų seniūnijos dalis į vakarus nuo kelio A1 ir Vilkijos apylinkių seniūnijos dalis į rytus nuo kelio Nr. 1907,
- Kėdainių rajono savivaldybė: Pernaravos seniūnija ir Josvainių seniūnijos pietvakarinė dalis tarp kelio Nr. 229 ir Nr. 2032,
- Plungės rajono savivaldybė: Alsėdžių, Babrungo, Paukštakių, Platelių ir Žemaičių Kalvarijos seniūnijos,
- Raseinių rajono savivaldybė: Ariogalos ir Ariogalos miesto seniūnijos,
- Skuodo rajono savivaldybės: Barstyčių, Notėnų ir Šačių seniūnijos.

5. Polonia

Următoarele zone de restricții de categoria III din Polonia:

w województwie warmińsko-mazurskim:

- gminy Kiwity i Lidzbark Warmiński z miastem Lidzbark Warmiński w powiecie lidzbarskim,

— gminy Barczewo, Gietrzwałd, Jonkowo, Dywity, Dobre Miasto, Purda, Stawiguda, Świątki, część gminy Olsztynek położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr S51 biegnącą od wschodniej granicy gminy do miejscowości Ameryka oraz na wschód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od skrzyżowania z drogą S51 do północnej granicy gminy, łączącej miejscowości Mańki – Mycyny – Ameryka w powiecie olsztyńskim,

— powiat miejski Olsztyn,

w województwie mazowieckim:

— gminy Łaskarzew z miastem Łaskarzew, Maciejowice, Sobolew, Trojanów, Żelechów, część gminy Wilga położona na południe od linii wyznaczonej przez rzekę Wilga biegnącą od wschodniej granicy gminy do ujścia do rzeki Wisły, część gminy Górzno położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Łąki i Górzno biegnącą od wschodniej granicy gminy, następnie od miejscowości Górzno na południe od drogi nr 1328W biegnącej do drogi nr 17, a następnie na południe od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od drogi nr 17 do zachodniej granicy gminy przez miejscowości Józefów i Kobyła Wola w powiecie garwolińskim,

— część gminy Iłża położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 9 w powiecie radomskim,

— gmina Kazanów w powiecie zwoleńskim,

— gminy Ciepiałów, Lipsko, Rzecznów i Siemno w powiecie lipskim,

w województwie lubelskim:

— powiat tomaszowski,

— gmina Białopole w powiecie chełmskim,

— gmina Rudnik i część gminy Żółkiewka położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 842 w powiecie krasnostawskim,

— gminy Adamów, Grabowiec, Komarów – Osada, Krasnobród, Łabunie, Miączyn, Nielisz, Radecznica, Sułów, Szczepleszyn, Zwierzyniec w powiecie zamojskim,

— powiat biłgorajski,

— powiat hrubieszowski,

— gminy Dzwola i Chrzanów w powiecie janowskim,

— gmina Serokomla w powiecie łukowskim,

— gminy Abramów, Kamionka, Michów, Firlej, Jeziorzany, Kock w powiecie lubartowskim,

— gminy Kłoczew, Stężycza, Ułęż i część gminy Ryki położona na północ od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie ryckim,

— gmina Baranów w powiecie puławskim,

w województwie podkarpackim:

— gminy Cieszanów, Horyniec – Zdrój, Narol i Stary Dzików w powiecie lubaczowskim,

— gminy Kuryłówka, Nowa Sarzyna, miasto Leżajsk, część gminy wiejskiej Leżajsk położona na północ od miasta Leżajsk oraz część gminy wiejskiej Leżajsk położona na wschód od linii wyznaczonej przez rzekę San, w powiecie leżajskim,

— gminy Krzeszów, Rudnik nad Sanem, część gminy Harasiuki położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 1048 R, część gminy Ulanów położona na południe od linii wyznaczonej przez rzekę Tanew, część gminy Nisko położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19 oraz na południe od linii wyznaczonej przez linię kolejową biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 19, część gminy Jeżowe położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19 w powiecie niżańskim,

— gminy Chłopice, Jarosław z miastem Jarosław, Laszki, Wiązownica, Pawłosiów, Radymno z miastem Radymno, w powiecie jarosławskim,

— gmina Stubno w powiecie przemyskim,

- część gminy Kamień położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19 w powiecie rzeszowskim,
- gminy Adamówka, Sieniawa, Tryńcza, miasto Przeworsk, część gminy wiejskiej Przeworsk położona na wschód od miasta Przeworsk i na wschód od linii wyznaczonej przez autostradę A4 biegnącą od granicy z gminą Tryńcza do granicy miasta Przeworsk, część gminy Zarzecze położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 1594R biegnącą od północnej granicy gminy do miejscowości Zarzecze oraz na północ od linii wyznaczonej przez drogi nr 1617R oraz 1619R biegnącą do południowej granicy gminy w powiecie przeworskim,

w województwie lubuskim:

- gminy Nowa Sól i miasto Nowa Sól, Otyń oraz część gminy Kozuchów położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 283 biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 290 i na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 290 biegnącej od miasta Mirocin Dolny do zachodniej granicy gminy, część gminy Bytom Odrzański położona na południowy wschód od linii wyznaczonej przez drogi nr 293 i 326, część gminy Nowe Miasteczko położona na wschód od linii wyznaczonych przez drogi 293 i 328, część gminy Siedlisko położona na południowy wschód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od rzeki Odry przy południowe granicy gminy do drogi nr 326 łączącej się z drogą nr 325 biegnącą w kierunku miejscowości Różanówka do skrzyżowania z drogą nr 321 biegnącą od tego skrzyżowania w kierunku miejscowości Bielawy, a następnie przedłużoną przez drogę przeciwpożarową biegnącą od drogi nr 321 w miejscowości Bielawy do granicy gminy w powiecie nowosolskim,
- gminy Babimost, Czerwieńsk, Kargowa, Świdnica, Zabór, część gminy Bojadła położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 278 biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 282 i na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 282 biegnącej od miasta Bojadła do zachodniej granicy gminy i część gminy Sulechów położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr S3 oraz na północ od linii wyznaczonej przez
- drogę łączącą miejscowości Kępsko - Buków biegnącą od zachodniej granicy gminy do miejscowości Buków, a następnie na zachód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Buków – Miłkowo biegnącą od miejscowości Buków do północnej granicy gminy w powiecie zielonogórskim,
- część gminy Niegosławice położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 328 w powiecie żagańskim,
- powiat miejski Zielona Góra,
- gminy Skąpe, Szczaniec, Zbąszynek , część gminy Lubrza położona na południe od linii wyznaczonej przez autostradę A2 i część gminy Świebodzin położona na południe od linii wyznaczonej przez autostradę A2 w powiecie świebodzińskim,
- gminy Bobrowice, Dąbie, Krosno Odrzańskie i część gminy Bytnica położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 1157F w powiecie krośnieńskim,
- część gminy Trzciel położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 92 w powiecie międzyrzeckim,

w województwie wielkopolskim:

- gmina Zbąszyń, część gminy Miedzichowo położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 92, część gminy Nowy Tomyśl położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 305 w powiecie nowotomyskim,
- gmina Siedlec w powiecie wolsztyńskim,
- część gminy Rakoniewice położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 305 w powiecie grodziskim,

w województwie dolnośląskim:

- gminy Jerzmanowa, Żukowice, część gminy Kotla położona na południe od linii wyznaczonej przez rzekę Krzycki Rów, część gminy wiejskiej Głogów położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogi nr 12, 319 oraz 329, część miasta Głogów położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 w powiecie głogowskim,
- gminy Gaworzycy, Radwanice i część gminy Przemków położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 w powiecie polkowickim,

w województwie świętokrzyskim:

- część gminy Brody położona na wschód od linii kolejowej biegnącej od miejscowości Marcule i od północnej granicy gminy przez miejscowości Klepacze i Karczma Kunowska do południowej granicy gminy w powiecie starachowickim.

6. România

Următoarele zone de restricții de categoria III din România:

- Zona orașului București,
- Județul Constanța,
- Județul Satu Mare,
- Județul Tulcea,
- Județul Bacău,
- Județul Bihor,
- Județul Bistrița Năsăud,
- Județul Brăila,
- Județul Buzău,
- Județul Călărași,
- Județul Dâmbovița,
- Județul Galați,
- Județul Giurgiu,
- Județul Ialomița,
- Județul Ilfov,
- Județul Prahova,
- Județul Sălaj,
- Județul Suceava
- Județul Vaslui,
- Județul Vrancea,
- Județul Teleorman,
- Județul Mehedinți,
- Județul Gorj,
- Județul Argeș,
- Județul Olt,
- Județul Dolj,
- Județul Arad,
- Județul Timiș,
- Județul Covasna,
- Județul Brașov,
- Județul Botoșani,
- Județul Vâlcea,
- Județul Iași,
- Județul Hunedoara,
- Județul Alba,
- Județul Sibiu,

- Județul Caraș-Severin,
- Județul Neamț,
- Județul Harghita,
- Județul Mureș,
- Județul Cluj,
- Județul Maramureș.

7. **Slovacia**

Următoarele zone de restricții de categoria III din Slovacia:

- the whole district of Trebišov.”
-

DECIZII

DECIZIA (UE) 2021/812 A CONSILIULUI

din 10 mai 2021

privind poziția care urmează să fie adoptată, în numele Uniunii Europene, în cadrul Comitetului de asociere reunit în configurația „Comerț” și în cadrul Consiliului de asociere constituite prin Acordul de asociere dintre Uniunea Europeană și Comunitatea Europeană a Energiei Atomice și statele membre ale acestora, pe de o parte, și Georgia, pe de altă parte, în ceea ce privește un aviz favorabil referitor la foaia de parcurs completă aprobată de guvernul Georgiei pentru punerea în aplicare a legislației în domeniul achizițiilor publice și de recunoaștere a finalizării etapei 1 din anexa XVI-B la respectivul acord de asociere

CONSILIUL UNIUNII EUROPENE,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene, în special articolul 207 alineatul (4) primul paragraf coroborat cu articolul 218 alineatul (9),

având în vedere propunerea Comisiei Europene,

întrucât:

- (1) Acordul de asociere dintre Uniunea Europeană și Comunitatea Europeană a Energiei Atomice și statele membre ale acestora, pe de o parte, și Georgia, pe de altă parte⁽¹⁾ (denumit în continuare „acordul”) a fost încheiat de Uniune prin Decizia (UE) 2016/838 a Consiliului⁽²⁾ și a intrat în vigoare la 1 iulie 2016.
- (2) Articolul 145 alineatul (1) din acord prevede că Georgia urmează să prezinte Comitetului de asociere reunit în configurația „Comerț” o foaie de parcurs completă pentru punerea în aplicare a legislației referitoare la achizițiile publice în Georgia, însoțită de un calendar și de descrierea etapelor principale, care să includă toate reformele referitoare la apropierea legislativă de acquis-ul Uniunii.
- (3) În temeiul articolului 145 alineatul (2) din acord, este necesar un aviz favorabil din partea Comitetului de asociere reunit în configurația „Comerț” pentru ca foaia de parcurs completă să devină documentul de referință pentru punerea în aplicare a apropierii legislației Georgiei în domeniul achizițiilor publice de acquis-ul Uniunii în domeniul achizițiilor publice.
- (4) În conformitate cu articolul 146 alineatul (2) din acord, apropierea de acquis-ul Uniunii urmează să se realizeze conform etapelor consecutive stabilite în programul din anexa XVI-B la acord. Punerea în aplicare a fiecărei etape se evaluează de către Comitetul de asociere, reunit în configurația „Comerț” prevăzută la articolul 408 alineatul (4) din acord, și, după o evaluare pozitivă de către respectivul comitet, urmează să fie legată de acordarea reciprocă a accesului pe piață, în conformitate cu anexa XVI-B la acord.
- (5) Comitetul de asociere reunit în configurația „Comerț” urmează să adopte o decizie în conformitate cu articolul 11 alineatul (2) din regulamentul său de procedură, prevăzut în anexa II la Decizia nr. 1/2014 a Consiliului de asociere UE-Georgia⁽³⁾, prin care să emită un aviz cu privire la foaia de parcurs completă aprobată de guvernul Georgiei, precum și o evaluare a apropierii până în prezent a legislației din Georgia de acquis-ul Uniunii în cadrul finalizării etapei 1 prevăzute în anexa XVI-B la acord. Foaia de parcurs menționată a fost aprobată de guvernul Georgiei prin Decretul nr. 536 din 31 martie 2016 al guvernului Georgiei „privind modificările planificate în domeniul achizițiilor publice preconizate în conformitate cu obligațiile dintre Georgia și UE în cadrul domeniului de aplicare al acordului privind o zonă de liber schimb aprofundată și cuprinzătoare (DCFTA)”, astfel cum a fost modificat prin Decretele nr. 154 din 22 ianuarie 2018 și nr. 974 din 12 iunie 2020 ale guvernului Georgiei.

⁽¹⁾ JO L 261, 30.8.2014, p. 4.

⁽²⁾ Decizia (UE) 2016/838 a Consiliului din 23 mai 2016 privind încheierea, în numele Uniunii Europene, a Acordului de asociere între Uniunea Europeană și Comunitatea Europeană a Energiei Atomice și statele membre ale acestora, pe de o parte, și Georgia, pe de altă parte (JO L 141, 28.5.2016, p. 26).

⁽³⁾ Decizia nr. 1/2014 a Consiliului de asociere UE-Georgia din 17 noiembrie 2014 de adoptare a propriului regulament de procedură și a celui al Comitetului de asociere și al subcomitetelor [2015/2261] (JO L 321, 5.12.2015, p. 60).

- (6) După recunoașterea finalizării etapei 1 prevăzută în anexa XVI-B la acord, Consiliul de asociere urmează să ia o decizie, în conformitate cu articolul 11 alineatul (2) din regulamentul său de procedură prevăzut în anexa I la Decizia nr. 1/2014 a Consiliului de asociere UE-Georgia, în ceea ce privește acordarea accesului reciproc pe piață, în conformitate cu anexa XVI-B la acord, pentru produsele pentru autoritățile guvernamentale centrale.
- (7) Este oportun să se stabilească poziția care urmează să fie adoptată în numele Uniunii în cadrul Comitetului de asociere reunit în configurația „Comerț” și în cadrul Consiliului de asociere, întrucât deciziile preconizate vor fi obligatorii pentru Uniune,

ADOPTĂ PREZENTA DECIZIE:

Articolul 1

Poziția care urmează să fie adoptată în numele Uniunii în cadrul Comitetului de asociere reunit în configurația „Comerț” în ceea ce privește foaia de parcurs completă aprobată de guvernul Georgiei, precum și finalizarea etapei 1 prevăzute în anexa XVI-B la acord se bazează pe proiectul de decizie a Comitetului de asociere reunit în configurația „Comerț” (*).

Articolul 2

Poziția care urmează să fie adoptată în numele Uniunii în cadrul Consiliului de asociere în ceea ce privește acordarea accesului reciproc pe piață în conformitate cu anexa XVI-B la acord se bazează pe proiectul de decizie a Consiliului de asociere (*).

Articolul 3

Prezenta decizie intră în vigoare la data adoptării.

Adoptată la Bruxelles, 10 mai 2021.

Pentru Consiliu
Președintele
J. BORRELL FONTELLES

(*) A se vedea documentul ST 7791/21 la <http://register.consilium.europa.eu>

DECIZIA (PESC) 2021/813 A CONSILIULUI**din 20 mai 2021****de modificare a Deciziei 2014/486/PESC privind misiunea Uniunii Europene de consiliere pentru reforma sectorului securității civile în Ucraina (EUAM Ucraina)**

CONSILIUL UNIUNII EUROPENE,

având în vedere Tratatul privind Uniunea Europeană, în special articolul 42 alineatul (4) și articolul 43 alineatul (2),

având în vedere propunerea Înalțului Reprezentant al Uniunii pentru afaceri externe și politica de securitate,

întrucât:

- (1) La 22 iulie 2014, Consiliul a adoptat Decizia 2014/486/PESC privind misiunea Uniunii Europene de consiliere pentru reforma sectorului securității civile în Ucraina (EUAM Ucraina) ⁽¹⁾.
- (2) La 13 mai 2019, Consiliul a adoptat Decizia (PESC) 2019/761 ⁽²⁾, care a prelungit mandatul EUAM Ucraina până la 31 mai 2021.
- (3) În contextul unei reexaminări din perspectivă strategică a EUAM Ucraina, Comitetul politic și de securitate a convenit ca mandatul EUAM Ucraina să fie prelungit până la 31 mai 2024 și ca, după doi ani, să fie efectuată o evaluare strategică axată pe evoluția în dimensiunea politică.
- (4) Prin urmare, Decizia 2014/486/PESC ar trebui să fie prelungită până la 31 mai 2024.
- (5) EUAM Ucraina se va desfășura în contextul unei situații care s-ar putea deteriora și care ar putea aduce atingere realizării obiectivelor acțiunii externe a Uniunii prevăzute la articolul 21 din tratat,

ADOPTĂ PREZENTA DECIZIE:

Articolul 1

Decizia 2014/486/PESC se modifică după cum urmează:

1. La articolul 14 alineatul (1) se adaugă următorul paragraf:

„Valoarea de referință financiară destinată acoperirii cheltuielilor aferente EUAM Ucraina în perioada 1 iunie 2021-31 mai 2024 este de 88 500 000 EUR.”

2. Articolul 18 se înlocuiește cu următorul text:

„*Articolul 18*

Reexaminarea din perspectivă strategică

După 31 mai 2023 se va efectua o evaluare strategică a EUAM Ucraina axată pe evoluția în dimensiunea politică.”

3. La articolul 19, al doilea alineat se înlocuiește cu următorul text:

„Se aplică până la 31 mai 2024.”

⁽¹⁾ JO L 217, 23.7.2014, p. 42.

⁽²⁾ Decizia (PESC) 2019/761 a Consiliului din 13 mai 2019 de modificare a Deciziei 2014/486/PESC privind misiunea Uniunii Europene de consiliere pentru reforma sectorului securității civile în Ucraina (EUAM Ucraina) (JO L 125, 14.5.2019, p. 16).

Articolul 2

Prezenta decizie intră în vigoare la data adoptării.

Adoptată la Bruxelles, 20 mai 2021.

Pentru Consiliu
Președintele
A. SANTOS SILVA

DECIZIA (PESC) 2021/814 A CONSILIULUI**din 20 mai 2021****de modificare a Deciziei (PESC) 2017/915 privind activitățile Uniunii de informare în sprijinul punerii în aplicare a Tratatului privind comerțul cu arme**

CONSILIUL UNIUNII EUROPENE,

având în vedere Tratatul privind Uniunea Europeană, în special articolul 28 alineatul (1) și articolul 31 alineatul (1),

având în vedere propunerea Înalțului Reprezentant al Uniunii pentru afaceri externe și politica de securitate,

întrucât:

- (1) La 29 mai 2017, Consiliul a adoptat Decizia (PESC) 2017/915 ⁽¹⁾.
- (2) La 30 iulie 2020, Consiliul a adoptat Decizia (PESC) 2020/1134 ⁽²⁾ de modificare a Deciziei (PESC) 2017/915 și de prelungire a perioadei de punere în aplicare pentru activitățile menționate la articolul 1 din respectiva decizie până la 30 iunie 2021.
- (3) La 31 martie 2021 și, respectiv, la 6 aprilie 2021, Bundesamt für Wirtschaft und Ausfuhrkontrolle și Expertise France, în calitatea lor de agenții de implementare, au solicitat autorizarea Uniunii de a prelungi pentru a doua oară punerea în aplicare a Deciziei (PESC) 2017/915 a Consiliului, până la 31 ianuarie 2022, din cauza provocărilor persistente generate de pandemia de COVID-19.
- (4) Continuarea activităților menționate la articolul 1 din Decizia (PESC) 2017/915 nu are nicio implicație în ceea ce privește resursele financiare până la 31 ianuarie 2022,

ADOPTĂ PREZENTA DECIZIE:

Articolul 1

Articolul 5 din Decizia (PESC) 2017/915 se înlocuiește cu următorul text:

„Articolul 5

Prezenta decizie intră în vigoare la data adoptării.

Aceasta expiră la 31 ianuarie 2022.”

Articolul 2

Prezenta decizie intră în vigoare la data adoptării.

Adoptată la Bruxelles, 20 mai 2021.

Pentru Consiliu
Președintele
A. SANTOS SILVA

⁽¹⁾ Decizia (PESC) 2017/915 a Consiliului din 29 mai 2017 privind activitățile Uniunii de informare în sprijinul punerii în aplicare a Tratatului privind comerțul cu arme (JO L 139, 30.5.2017, p. 38).

⁽²⁾ Decizia (PESC) 2020/1134 a Consiliului din 30 iulie 2020 de modificare a Deciziei (PESC) 2017/915 privind activitățile Uniunii de informare în sprijinul punerii în aplicare a Tratatului privind comerțul cu arme (JO L 247, 31.7.2020, p. 24).

DECIZIA DE PUNERE ÎN APLICARE (PESC) 2021/815 A CONSILIULUI**din 20 mai 2021****privind punerea în aplicare a Deciziei 2014/450/PESC privind măsuri restrictive având în vedere situația din Sudan**

CONSILIUL UNIUNII EUROPENE,

având în vedere Tratatul privind Uniunea Europeană, în special articolul 31 alineatul (2),

având în vedere Decizia 2014/450/PESC a Consiliului din 10 iulie 2014 privind măsuri restrictive având în vedere situația din Sudan și de abrogare a Deciziei 2011/423/PESC ⁽¹⁾, în special articolul 6,

având în vedere propunerea Înalțului Reprezentant al Uniunii pentru afaceri externe și politica de securitate,

întrucât:

- (1) La 10 iulie 2014, Consiliul a adoptat Decizia 2014/450/PESC.
- (2) La 5 martie 2021, Comitetul Consiliului de Securitate al Organizației Națiunilor Unite (CSONU) instituit în temeiul Rezoluției 1591 (2005) a CSONU a aprobat eliminarea unei persoane de pe lista persoanelor și entităților cărora li se aplică măsuri restrictive.
- (3) Prin urmare, anexa la Decizia 2014/450/PESC ar trebui să fie modificată în consecință,

ADOPTĂ PREZENTA DECIZIE:

Articolul 1

Anexa la Decizia 2014/450/PESC se modifică astfel cum se prevede în anexa la prezenta decizie.

*Articolul 2*Prezenta decizie intră în vigoare la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Adoptată la Bruxelles, 20 mai 2021.

Pentru Consiliu
Președintele
A. SANTOS SILVA

⁽¹⁾ JOL 203, 11.7.2014, p. 106.

ANEXĂ

În lista prevăzută în anexa la Decizia 2014/450/PESC, se elimină rubrica referitoare la următoarea persoană:

3. **SHAREIF, Adam.**

ISSN 1977-0782 (ediție electronică)
ISSN 1830-3625 (ediție tipărită)



Oficiul pentru Publicații
al Uniunii Europene
L-2985 Luxemburg
LUXEMBURG

RO