

Bruxelles, 6 noiembrie 2018
(OR. en)

13328/18

**Dosar interinstituțional:
2014/0257(COD)**

**CODEC 1732
AGRILEG 161
VETER 69
PHARM 48
MI 738
IA 323
PE 139**

NOTĂ DE INFORMARE

Sursă:	Secretariatul General al Consiliului
Destinatar:	Comitetul Reprezentanților Permanenți / Consiliul
Subiect:	Propunere de regulament al Parlamentului European și al Consiliului privind medicamentele de uz veterinar - Rezultatul primei lecturi a Parlamentului European, (Strasbourg, 22-25 octombrie 2018)

I. INTRODUCERE

În conformitate cu dispozițiile articolului 294 din TFUE și cu Declarația comună privind aspectele practice în cadrul procedurii de codecizie¹, între Consiliu, Parlamentul European și Comisie au avut loc o serie de contacte informale în vederea obținerii unui acord în primă lectură cu privire la acest dosar, evitându-se astfel necesitatea unei a doua lecturi și a concilierii.

¹ JO C 145, 30.6.2007, p. 5.

În acest context, raportoarea, dna Françoise GROSSETÊTE (PPE, FR), a prezentat, în numele Comisiei pentru mediu, sănătate publică și siguranță alimentară, un amendament de compromis (amendamentul 324) la propunerea de regulament. Asupra acestui amendament se ajunsese la un acord pe parcursul contactelor informale sus-menționate. Nu au fost depuse alte amendamente.

II. VOT

Cu ocazia votului din 24 octombrie 2018, plenul a adoptat amendamentul de compromis (amendamentul 324) la propunerea de regulament. Propunerea Comisiei astfel modificată constituie poziția în primă lectură a Parlamentului, care este cuprinsă în rezoluția legislativă a acestuia, astfel cum figurează în anexa la prezenta notă².

Poziția Parlamentului reflectă acordul la care s-a ajuns în prealabil între instituții. Consiliul ar trebui, prin urmare, să fie în măsură să aprobe poziția Parlamentului.

Actul ar urma apoi să fie adoptat cu formularea care corespunde poziției Parlamentului.

² Versiunea poziției Parlamentului din rezoluția legislativă conține marcaje care indică modificările aduse prin amendamentele la propunerea Comisiei. Adăugirile la textul Comisiei sunt evidențiate prin *caractere aldine cursive*. Simbolul „■” indică eliminări din text.

Medicamentele de uz veterinar *I**

Rezoluția legislativă a Parlamentului European din 25 octombrie 2018 referitoare la propunerea de regulament al Parlamentului European și al Consiliului privind medicamentele de uz veterinar (COM(2014)0558 – C8-0164/2014 – 2014/0257(COD))

(Procedura legislativă ordinară: prima lectură)

Parlamentul European,

- având în vedere propunerea Comisiei prezentată Parlamentului European și Consiliului (COM(2014)0558),
 - având în vedere articolul 294 alineatul (2), articolul 114 și articolul 168 alineatul (4) litera (b) din Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene, în temeiul cărora propunerea a fost prezentată de către Comisie (C8–0164/2014),
 - având în vedere articolul 294 alineatul (3) din Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,
 - având în vedere avizul Comitetului Economic și Social European din 21 ianuarie 2015³,
 - după consultarea Comitetului Regiunilor,
 - având în vedere Rezoluția sa din 19 mai 2015 referitoare la asigurarea de îngrijiri medicale mai sigure în Europa: îmbunătățirea siguranței pacienților și combaterea rezistenței la antimicrobiene⁴,
 - având în vedere acordul provizoriu aprobat de comisia competentă în temeiul articolului 69f alineatul (4) din Regulamentul său de procedură și angajamentul reprezentantului Consiliului, exprimat în scrisoarea din 13 iunie 2018, de a aproba poziția Parlamentului European în conformitate cu articolul 294 alineatul (4) din Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,
 - având în vedere articolul 59 din Regulamentul său de procedură,
 - având în vedere raportul Comisiei pentru mediu, sănătate publică și siguranță alimentară și avizul Comisiei pentru agricultură și dezvoltare rurală (A8-0046/2016),
1. adoptă poziția sa în primă lectură prezentată în continuare⁵;
 2. solicită Comisiei să îl sesizeze din nou în cazul în care își înlocuiește, își modifică în mod substanțial sau intenționează să modifice în mod substanțial propunerea;

³ JO C 242, 23.7.2015, p. 54.

⁴ JO C 353, 27.9.2016, p. 12.

⁵ Prezenta poziție înlocuiește amendamentele adoptate la 10 martie 2016 (Texte adoptate P8_TA(2016)0087).

3. încredințează Președintelui sarcina de a transmite Consiliului și Comisiei, precum și parlamentelor naționale poziția Parlamentului.

Poziția Parlamentului European adoptată în primă lectură la 25 octombrie 2018 în vederea adoptării Regulamentului (UE) 2018/... al Parlamentului European și al Consiliului privind produsele medicinale veterinare și de abrogare a Directivei 2001/82/CE

(Text cu relevanță pentru SEE)

PARLAMENTUL EUROPEAN ȘI CONSILIUL UNIUNII EUROPENE,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene, în special articolul 114 și articolul 168 alineatul (4) litera (b),

având în vedere propunerea Comisiei Europene,

după transmiterea proiectului de act legislativ către parlamentele naționale,

având în vedere avizul Comitetului Economic și Social European⁶,

după consultarea Comitetului Regiunilor,

hotărând în conformitate cu procedura legislativă ordinară⁷,

⁶ JO C 242, 23.7.2015, p. 54.

⁷ Poziția Parlamentului European din 25 octombrie 2018.

întrucât:

- (1) Directiva 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului⁸ și Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului⁹ au constituit cadrul de reglementare al Uniunii pentru introducerea pe piață, fabricarea, importul, exportul, livrarea, distribuția, farmacovigilența, controlul și utilizarea produselor medicinale veterinare.
- (2) Având în vedere experiența acumulată și în urma evaluării de către Comisie a funcționării pieței interne pentru produsele medicinale veterinare, cadrul de reglementare pentru produsele medicinale veterinare ar trebui adaptat la progresele științifice, la condițiile actuale de piață și la realitatea economică, ***continuând să se asigure un nivel ridicat de protecție a sănătății animalelor, a bunăstării animalelor, a mediului și asigurându-se sănătatea publică.***
- (3) Cadrul de reglementare pentru produsele medicinale veterinare ar trebui să ia în considerare nevoile întreprinderilor din sectorul farmaceutic veterinar și ale comerțului cu produse medicinale veterinare din Uniune. De asemenea, el ar trebui să integreze obiectivele majore de politică stabilite în Comunicarea Comisiei din 3 martie 2010 denumită „Europa 2020 O strategie europeană pentru o dezvoltare inteligentă, durabilă și favorabilă incluziunii”.

⁸ 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).

⁹ Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente (JO L 136, 30.4.2004, p. 1).

- (4) Experiența a demonstrat că nevoile sectorului veterinar diferă în mod substanțial de cele ale sectorului uman în ceea ce privește medicamentele. În special, factorii determinanți pentru realizarea de investiții pe piața medicamentelor de uz uman și pe piața produselor medicinale veterinare sunt diferiți. De exemplu, în sectorul veterinar există multe specii diferite de animale, ceea ce creează atât o piață fragmentată, cât și necesitatea realizării unor investiții majore pentru a se extinde autorizațiile produselor medicinale veterinare existente pentru o specie de animal la alta. În plus, mecanismele de stabilire a prețurilor în sectorul veterinar urmează o logică complet diferită. În consecință, prețurile pentru produsele medicinale veterinare sunt în mod uzual substanțial mai mici decât cele pentru medicamentele de uz uman. Industria farmaceutică veterinară are o dimensiune mult mai mică decât cea a industriei farmaceutice de uz uman. Prin urmare, este necesară instituirea unui cadru de reglementare adaptat caracteristicilor și particularităților sectorului veterinar, care nu poate fi considerat un model pentru piața medicamentelor de uz uman.
- (5) Prezentul regulament vizează reducerea costurilor administrative, consolidarea funcționării pieței interne și sporirea disponibilității produselor medicinale veterinare, garantând în același timp cel mai înalt nivel de protecție a sănătății publice și a animalelor, precum și a mediului.

- (6) *Identificarea ambalajelor produselor medicinale veterinare prin intermediul codurilor de identificare este o practică comună în mai multe state membre. Aceste state membre au dezvoltat sisteme electronice integrate la nivel național pentru buna funcționare a unor astfel de coduri, conectate la bazele de date naționale. Cu toate acestea, introducerea unui sistem armonizat la nivelul Uniunii nu a făcut obiectul niciunei evaluări referitoare la costuri și la consecințele administrative. În schimb, statele membre ar trebui să poată decide la nivel național dacă să adopte sau nu un sistem de coduri de identificare care să fie adăugate la informațiile de pe ambalajul secundar al produselor medicinale veterinare.*
- (7) *Cu toate acestea, sistemele actuale de coduri de identificare utilizate în prezent la nivel național diferă de la un stat membru la altul, neexistând un format standard. Ar trebui să fie posibilă elaborarea unui cod de identificare armonizat, iar Comisia ar trebui să adopte norme uniforme cu privire la acesta. Adoptarea de către Comisie a unor norme cu privire la un astfel de cod de identificare nu ar împiedica statele membre să aleagă dacă să utilizeze un asemenea cod de identificare.*

- (8) *În pofida măsurilor pe care fermierii și alți operatori sunt obligați să le ia în temeiul normelor adoptate la nivelul Uniunii în ceea ce privește sănătatea animalelor deținute, creșterea corectă a animalelor și o igienă, hrănire, gestionare și biosecuritate adecvate, animalele pot fi afectate de multe boli care pot fi prevenite sau tratate folosind produse medicinale veterinare, atât pentru sănătatea, cât și pentru bunăstarea animalelor.* Impactul bolilor animalelor și măsurile necesare pentru a le controla pot fi devastatoare pentru animale individuale, pentru populații de animale, pentru deținătorii de animale și pentru economie. De asemenea, bolile animalelor transmisibile la oameni pot avea un impact semnificativ asupra sănătății publice. Prin urmare, în Uniune ar trebui să fie disponibile produse medicinale veterinare suficiente și eficiente pentru asigurarea unor standarde înalte pentru sănătatea publică și pentru cea a animalelor, precum și pentru dezvoltarea agriculturii și a acvaculturii.
- (9) Prezentul regulament ar trebui să stabilească standarde înalte pentru calitatea, siguranța și eficacitatea produselor medicinale veterinare, pentru a răspunde preocupărilor comune din domeniul protecției sănătății publice și a animalelor *și al protecției mediului*. În același timp, prezentul regulament ar trebui să armonizeze normele privind autorizarea produselor medicinale veterinare și introducerea acestora pe piața Uniunii.
- (10) *Prezentul regulament nu ar trebui să se aplice produselor medicinale veterinare care nu au fost supuse unui proces industrial, cum ar fi, de exemplu, sângele neprelucrat.*

- (11) *Substanțele antiparazitare includ și substanțele cu proprietăți repelente destinate a fi utilizate ca produse medicinale veterinare.*
- (12) *În prezent, nu există suficiente informații cu privire la produsele tradiționale din plante utilizate pentru tratarea animalelor pentru a permite instituirea unui sistem simplificat. Prin urmare, Comisia ar trebui să ia în considerare posibilitatea de a introduce un astfel de sistem simplificat pe baza informațiilor furnizate de statele membre cu privire la utilizarea acestor produse pe teritoriul lor.*
- (13) *Prezentul regulament se aplică produselor medicinale veterinare, inclusiv produselor denumite în Directiva 2001/82/CE „premixuri”, care sunt considerate în prezentul regulament a reprezenta o formă farmaceutică a unui produs medicinal veterinar până când aceste produse sunt încorporate în furaje medicamentate sau produse intermediare, după care Regulamentul (UE) 2018/... al Parlamentului European și al Consiliului¹⁰⁺ se aplică în locul prezentului regulament.*

¹⁰ *Regulamentul (UE) 2018/... al Parlamentului European și al Consiliului din ... privind fabricarea, introducerea pe piață și utilizarea furajelor medicamentate și de abrogare a Directivei 90/167/CEE a Consiliului (JO L ...).*

⁺ *JO: a se introduce în text numărul, iar în nota de subsol numărul, data și referința de publicare a documentului COD 2014/0255.*

- (14) *Pentru a asigura administrarea corectă și dozarea adecvată a anumitor produse medicinale veterinare care urmează a fi administrate animalelor pe cale orală în furaje sau în apa de băut, mai ales în cazul tratării unor grupuri de animale, o astfel de administrare ar trebui descrisă în mod adecvat în informațiile referitoare la produs. Ar trebui stabilite instrucțiuni suplimentare pentru curățarea echipamentului utilizat pentru administrarea produselor medicinale respective pentru a evita contaminarea încrucișată și pentru a reduce rezistența la antimicrobiene. Comisia ar trebui, atunci când este necesar, să adopte acte delegate pentru a îmbunătăți utilizarea eficace și în condiții de siguranță a produselor medicinale veterinare autorizate și prescrise pentru administrare orală pe alte căi decât furajele medicamentate, precum amestecarea apei de băut cu un produs medicinal veterinar sau amestecarea manuală a unui produs medicinal veterinar în furaje, care sunt administrate de către deținătorul de animale animalelor de la care se obțin produse alimentare. Comisia ar trebui să ia în considerare recomandările științifice ale Agenției Europene pentru Medicamente, instituită prin Regulamentul CE nr. 726/2004 (denumită în continuare „Agenția”), de exemplu privind măsurile menite să reducă la minimum supradozarea sau subdozarea, administrarea neintenționată la alte animale decât cele vizate, riscul de contaminare încrucișată și de diseminare a acestor produse în mediu.*
- (15) În vederea armonizării pieței interne pentru produsele medicinale veterinare din Uniune și a îmbunătățirii circulației libere a acestora, ar trebui stabilite norme privind procedurile de autorizare a unor astfel de produse care să asigure aceleași condiții pentru toate cererile și un cadru transparent pentru toate părțile interesate.

- (16) Domeniul de aplicare al utilizării obligatorii a unei proceduri de autorizare centralizate prin care autorizațiile sunt valabile în întreaga Uniune ar trebui să acopere, printre altele, produsele care conțin substanțe active noi și produsele care conțin sau constau în țesuturi sau celule obținute prin inginerie genetică, ***inclusiv produsele medicinale veterinare pentru noi terapii, cu excepția componentelor sanguine, cum ar fi plasma, concentratele trombocitare sau celulele roșii.*** În același timp, pentru a se asigura o disponibilitate cât mai largă posibil a produselor medicinale veterinare în Uniune, ***accesul întreprinderilor mici și mijlocii (IMM-uri) la procedura de autorizare centralizată ar trebui să fie facilitată prin toate mijloacele adecvate, iar utilizarea sa ar trebui*** extinsă pentru a permite depunerea cererilor de autorizare în conformitate cu această procedură pentru orice produs medicinal veterinar, inclusiv pentru medicamentele generice aferente produselor medicinale veterinare autorizate la nivel național.
- (17) ***Înlocuirea sau adăugarea unui nou antigen sau a unei noi tulpini în produsele medicinale veterinare imunologice deja autorizate, de exemplu cele împotriva gripei aviare, a bolii limbii albastre, a febrei aftoase sau a gripei ecvine, nu ar trebui să fie considerată ca adăugare a unei noi substanțe active.***

- (18) Procedura națională de autorizare a produselor medicinale veterinare ar trebui să fie menținută din cauza nevoilor diferite în diferite zone geografice ale Uniunii, precum și a modelelor de afaceri ale IMM-urilor. Ar trebui să se asigure faptul că autorizațiile de comercializare acordate într-un stat membru sunt recunoscute în alte state membre.
- (19) Pentru a sprijini solicitanții, în special IMM-urile, să îndeplinească cerințele prezentului regulament, statele membre ar trebui să ofere consiliere solicitanților ■ . Consilierea ar trebui acordată în plus față de documentele de orientare operaționale și de alte tipuri de consiliere și de asistență furnizate de Agenție.
- (20) Pentru a evita sarcini administrative și financiare inutile pentru solicitanți și pentru autoritățile competente, o evaluare completă și aprofundată a unei cereri de autorizare a unui produs medicinal veterinar ar trebui să se efectueze doar o singură dată. Prin urmare, este adecvat să se stabilească proceduri speciale pentru recunoașterea reciprocă a autorizațiilor naționale.
- (21) În plus, ar trebui să se stabilească norme în cadrul procedurii de recunoaștere reciprocă pentru a soluționa fără întârziere orice dezacord între autoritățile competente din cadrul unui grup de coordonare ***pentru procedura de recunoaștere reciprocă și pentru cea descentralizată pentru produsele medicinale veterinare („grupul de coordonare”)***. ***Prezentul regulament stabilește, de asemenea, noi sarcini pentru grupul de coordonare, inclusiv elaborarea unei liste anuale a produselor medicinale veterinare de referință care urmează să facă obiectul armonizării rezumatului caracteristicilor produsului, emiterea de recomandări privind farmacovigilența și implicarea sa în procesul de gestionare a semnalelor.***

- (22) În cazul în care un stat membru, **■** Comisia *sau deținătorul autorizației de comercializare* consideră că există motive să se considere că un produs medicinal veterinar ar putea prezenta un potențial risc grav pentru sănătatea oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu, la nivelul Uniunii ar trebui să se efectueze o evaluare științifică a produsului, care să conducă la o decizie unică cu privire la domeniul dezacordului, obligatorie pentru statele membre relevante și luată pe baza unei evaluări globale a raportului între beneficii și riscuri.
- (23) Introducerea pe piață **■** în Uniune a oricărui produs medicinal veterinar ar trebui să fie permisă numai în situația în care acesta a fost autorizat, iar calitatea, siguranța și eficacitatea sa au fost demonstrate.
- (24) În cazul în care un produs medicinal veterinar este destinat speciilor de animale de la care se obțin produse alimentare, o autorizație de comercializare ar trebui să se acorde numai dacă substanțele active din punct de vedere farmacologic din produs sunt permise în conformitate cu ***Regulamentul (CE) nr. 470/2009 al Parlamentului European și al Consiliului¹¹ și cu orice act adoptat în temeiul acestuia*** la speciile de animale cărora le este destinat produsul medicinal veterinar.

¹¹ ***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).***

- (25) Cu toate acestea, pot exista situații în care nu este disponibil niciun produs medicinal veterinar adecvat care să fi fost autorizat. În astfel de situații, în mod excepțional, medicilor veterinari ar trebui să li se permită să prescrie alte produse medicinale animalelor aflate în responsabilitatea lor, cu respectarea unor norme stricte și numai în interesul sănătății sau al bunăstării animalelor. În cazul animalelor de la care se obțin produse alimentare, medicii veterinari ar trebui să se asigure că se indică o perioadă de așteptare adecvată, astfel încât reziduurile nocive ale produselor medicinale respective să nu pătrundă în lanțul alimentar, **și, prin urmare, ar trebui acordată o atenție deosebită atunci când se administrează antimicrobiene.**
- (26) Statele membre ar trebui să poată permite utilizarea în mod excepțional a produselor medicinale veterinare fără autorizație de comercializare în cazul în care este necesar pentru a acționa în cazul bolilor listate de Uniune **sau al unor boli emergente** și în cazul în care situația sanitară dintr-un stat membru o impune.
- (27) Luând în considerare nevoia unor norme simple privind modificarea autorizațiilor de comercializare a produselor medicinale veterinare, doar modificările care pot afecta sănătatea publică sau pe cea a animalelor sau mediul ar trebui să necesite o evaluare științifică.

- (28) Directiva 2010/63/UE a Parlamentului European și a Consiliului¹² stabilește dispoziții privind protecția animalelor utilizate în scopuri științifice, pe baza principiilor înlocuirii, reducerii și îmbunătățirii. Încercările clinice pentru produse medicinale veterinare sunt excluse din domeniul de aplicare al directivei respective. Conceperea și realizarea încercărilor clinice, care oferă informații esențiale cu privire la siguranța și la eficacitatea unui produs medicinal veterinar, ar trebui să ia în considerare principiile înlocuirii, reducerii și îmbunătățirii, în cazul în care vizează îngrijirea și utilizarea animalelor vii în scopuri științifice și ar trebui să fie **optimizate** astfel încât să obțină rezultatele cele mai satisfăcătoare în condițiile utilizării unui număr minim de animale. Procedurile utilizate pentru astfel de încercări clinice ar trebui să fie **concepute pentru a evita provocarea de durere, suferință sau stres animalelor** și ar trebui să ia în considerare principiile stabilite în Directiva 2010/63/UE, **inclusiv utilizarea unor metode de testare alternative ori de câte ori este posibil, și ghidurile elaborate în cadrul Cooperării internaționale privind armonizarea cerințelor tehnice referitoare la înregistrarea produselor medicinale veterinare („VICH”)**.

¹² Directiva 2010/63/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 22 septembrie 2010 privind protecția animalelor utilizate în scopuri științifice (JO L 276, 20.10.2010, p. 33).

- (29) Este recunoscut faptul că îmbunătățirea accesului la informații contribuie la sensibilizarea publicului, oferă acestuia posibilitatea de a-și exprima observațiile și permite autorităților să ia în considerare în mod corespunzător observațiile respective. ***Publicul ar trebui, prin urmare, să aibă acces la informațiile din baza de date de produse, baza de date de farmacovigilență și baza de date privind fabricarea și distribuția angro, după eliminarea tuturor informațiilor comerciale confidențiale de către autoritatea competentă.***

Regulamentul (CE) nr. 1049/2001 al Parlamentului European și al Consiliului¹³ conferă efectul maxim posibil dreptului publicului de a avea acces la documente și stabilește principiile generale și limitele unui astfel de acces. Prin urmare, Agenția ar trebui să acorde cel mai larg posibil acces la documente, în același timp asigurând cu grijă echilibrul între dreptul la informare și cerințele existente în materie de protecție a datelor. Anumite interese publice și private, cum ar fi cele privind datele cu caracter personal sau informațiile comerciale confidențiale, ar trebui să fie protejate prin excepții, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1049/2001.

¹³ Regulamentul (CE) nr. 1049/2001 al Parlamentului European și al Consiliului din 30 mai 2001 privind accesul public la documentele Parlamentului European, ale Consiliului și ale Comisiei (JO L 145, 31.5.2001, p. 43).

- (30) Întreprinderile au un interes mai scăzut în dezvoltarea de produse medicinale veterinare pentru piețe de dimensiuni limitate. Pentru a promova disponibilitatea produselor medicinale veterinare în Uniune pentru astfel de piețe, în unele cazuri ar trebui să fie posibilă acordarea de autorizații de comercializare fără depunerea unui dosar complet aferent cererii, pe baza unei evaluări a echilibrului între beneficii și riscuri în situația respectivă și, în cazul în care este necesar, sub rezerva respectării anumitor obligații. În special, acordarea unor astfel de autorizații de comercializare ar trebui să fie posibilă în cazul produselor medicinale veterinare destinate utilizării la specii minore sau pentru tratarea sau prevenirea bolilor care apar rar sau în zone geografice limitate.
- (31) Pentru toate noile cereri de acordare a unei autorizații de comercializare, evaluările riscurilor pentru mediu ar trebui să fie obligatorii și ar trebui să se desfășoare în două etape. În prima etapă ar trebui să se estimeze gradul de expunere a mediului la produs, la substanțele sale active și la alți constituenți, iar în a doua etapă ar trebui să se evalueze efectele reziduurilor active.

- (32) *În cazul în care există preocupări legate de faptul că o substanță farmaceutică ar putea prezenta riscuri grave pentru mediu, ar putea fi oportun ca substanța respectivă să fie examinată în contextul legislației Uniunii în domeniul mediului. În special, în temeiul Directivei 2000/60/CE a Parlamentului European și a Consiliului¹⁴, ar putea fi oportun să se identifice dacă substanța respectivă este o substanță ce trebuie inclusă în lista de supraveghere a apelor de suprafață, în scopul colectării de date de monitorizare cu privire la aceasta. Poate fi oportun ca substanța respectivă să fie inclusă în lista de substanțe prioritare și să se stabilească un standard de calitate a mediului pentru aceasta, precum și să se identifice măsuri de reducere a emisiilor sale în mediu. Măsurile respective ar putea include măsuri pentru a reduce emisiile generate în procesul de fabricație prin aplicarea celor mai bune tehnici disponibile (BAT), în temeiul Directivei 2010/75/UE a Parlamentului European și a Consiliului¹⁵, în special în cazul în care emisiile de substanțe farmaceutice active au fost identificate drept o problemă de mediu esențială în timpul elaborării sau al revizuirii documentelor relevante de referință privind cele mai bune tehnici disponibile (BREF) și a concluziilor BAT care le însoțesc.*

¹⁴ *Directiva 2000/60/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 23 octombrie 2000 de stabilire a unui cadru de politică comunitară în domeniul apei (JO L 327, 22.12.2000, p. 1).*

¹⁵ *Directiva 2010/75/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 24 noiembrie 2010 privind emisiile industriale (prevenirea și controlul integrat al poluării) (JO L 334, 17.12.2010, p. 17).*

- (33) Testele, studiile preclinice și studiile clinice reprezintă o investiție importantă pentru întreprinderi, pe care acestea trebuie să o efectueze pentru a furniza datele necesare împreună cu cererea de acordare a unei autorizații de comercializare sau pentru a stabili o limită maximă de reziduuri pentru substanțele active din punct de vedere farmacologic din produsul medicinal veterinar. Investiția respectivă ar trebui să fie protejată pentru a stimula cercetarea și inovarea, ***în special privind produsele medicinale veterinare pentru specii minore și antimicrobienele***, astfel încât să se asigure că în Uniune sunt disponibile produsele medicinale veterinare necesare. Din acest motiv, datele transmise unei autorități competente sau Agenției ar trebui să fie protejate împotriva utilizării de către alți solicitanți. Totuși, protejarea respectivă ar trebui să fie limitată în timp pentru a permite funcționarea pieței în condiții de concurență. ***O protecție similară a investițiilor ar trebui să se aplice studiilor care sprijină o nouă formă farmaceutică, o nouă cale de administrare sau o nouă doză care reduce rezistența la antimicrobiene sau la substanțe antiparazitare sau ameliorează balanța beneficiu-risc.***
- (34) Anumite informații și documente care în mod normal sunt furnizate împreună cu cererea de acordare a unei autorizații de comercializare nu ar trebui să fie necesare dacă produsul medicinal veterinar este un produs medicinal generic aferent unui produs medicinal veterinar care este autorizat sau care a fost autorizat în Uniune.

- (35) Este recunoscut faptul că efectul potențial al unui produs asupra mediului poate depinde de volumul utilizat și de cantitatea rezultată de substanță farmaceutică care poate ajunge în mediu. Prin urmare, în cazul în care există dovezi că un constituent al unui produs medicinal pentru care se prezintă o cerere de acordare a unei autorizații de comercializare ca produs medicinal generic reprezintă un pericol pentru mediul înconjurător, este oportun să se solicite date privind efectul potențial asupra mediului, în scopul de a proteja mediul. În astfel de cazuri, solicitanții ar trebui să depună eforturi comune pentru obținerea unor astfel de date pentru a reduce costurile și testarea pe animale vertebrate. ***Introducerea unei evaluări unice la nivelul Uniunii a proprietăților de mediu ale substanțelor active de uz veterinar prin intermediul unui sistem de revizuire bazat pe substanța activă (monografie) ar putea constitui o eventuală alternativă. Comisia ar trebui, așadar, să prezinte un raport Parlamentului European și Consiliului, în cadrul căruia să analizeze fezabilitatea unui astfel de sistem de monografii și alte alternative posibile în vederea evaluării riscului pentru mediu al produselor medicinale veterinare, și care să fie însoțit, dacă este necesar, de o propunere legislativă.***

- (36) Protecția documentației tehnice ar trebui să se aplice produselor medicinale veterinare noi, precum și datelor generate pentru a sprijini inovarea produselor medicinale pentru care există o autorizație de comercializare sau care se referă la o autorizație de comercializare existentă ■ . În acest caz, cererea de modificare sau de acordarea a unei autorizații de comercializare se poate referi parțial la datele furnizate într-o cerere anterioară de acordare sau de modificare a unei autorizații de comercializare și ar trebui să includă date noi, generate în mod special pentru a susține aspectul inovator necesar în raport cu produsul existent.
- (37) Diferențele în procesul de fabricație al produselor biologice sau o modificare a excipientului utilizat pot conduce la diferențe la nivelul caracteristicilor produsului generic. Prin urmare, într-o cerere de acordare a unei autorizații de comercializare privind un produs medicinal veterinar biologic generic ar trebui să se demonstreze bioechivalența, pentru a se asigura, pe baza cunoștințelor actuale, că trăsăturile în ceea ce privește calitatea, siguranța și eficacitatea sunt similare.
- (38) Pentru a se evita costuri administrative și financiare inutile atât pentru autoritățile competente, cât și pentru industria farmaceutică, ca regulă generală, o autorizație de comercializare pentru un produs medicinal veterinar ar trebui să se acorde pe durată nedeterminată. Condiții pentru reînnoirea aprobării unei autorizații de comercializare ar trebui să fie impuse numai în mod excepțional și ar trebui să fie justificate temeinic.

- (39) Este recunoscut faptul că, în unele cazuri, doar o evaluare științifică a riscurilor nu poate furniza toate informațiile pe care ar trebui să se bazeze o decizie privind gestionarea riscurilor și ar trebui să fie luați în considerare și alți factori relevanți, inclusiv factori societali, economici, etici, ecologici și de bunăstare, precum și fezabilitatea controalelor.
- (40) În anumite circumstanțe în care există o preocupare semnificativă în materie de sănătate publică sau a animalelor, dar persistă incertitudinea științifică, pot fi adoptate măsuri adecvate ținând seama de articolul 5 alineatul (7) din Acordul OMC privind aplicarea măsurilor sanitare și fitosanitare, care a fost interpretat pentru Uniune în comunicarea Comisiei din 2 februarie 2000 privind principiul precauției. În astfel de circumstanțe, statele membre sau Comisia ar trebui să încerce să obțină informații suplimentare necesare pentru o evaluare mai obiectivă a preocupării respective și ar trebui să revizuiască măsura în consecință, într-o perioadă de timp rezonabilă.

- (41) Rezistența la antimicrobienele de uz uman și la produselor medicinale veterinare antimicrobiene constituie o preocupare de sănătate tot mai gravă, în Uniune și în întreaga lume. *Având în vedere complexitatea problemei, dimensiunea transfrontalieră a acesteia și povara economică importantă, impactul său depășește consecințele sale grave pentru sănătatea oamenilor și a animalelor și a devenit o preocupare globală de sănătate publică, care afectează întreaga societate și necesită o acțiune urgentă, coordonată și intersectorială, în conformitate cu abordarea „O singură sănătate”. O astfel de acțiune include consolidarea utilizării prudente a antimicrobienelor, evitarea utilizării profilactice și metafilactice de rutină a acestora, măsuri de limitare a utilizării la animale a antimicrobienelor care sunt de importanță majoră pentru prevenirea sau tratarea infecțiilor ce pun în pericol viața oamenilor și încurajarea și stimularea dezvoltării unor noi antimicrobiene.* Este necesar, *de asemenea*, să se asigure că etichetele produselor medicinale veterinare antimicrobiene conțin atenționări și instrucțiuni adecvate. Utilizarea care nu este cuprinsă în condițiile autorizației de comercializare a anumitor antimicrobiene de uz uman noi sau deosebit de importante ar trebui să fie restricționată în sectorul veterinar. Normele privind publicitatea produselor medicinale veterinare antimicrobiene ar trebui să fie înăsprite, iar cerințele de autorizare ar trebui să abordeze în mod suficient riscurile și beneficiile produselor medicinale veterinare antimicrobiene.

- (42) Este necesar să se reducă riscul de dezvoltare a rezistenței la antimicrobiene în cazul medicamentelor de uz uman sau al produselor medicinale veterinare. Prin urmare, o cerere privind un produs medicinal veterinar antimicrobian ar trebui să conțină informații cu privire la riscurile potențiale pe care utilizarea respectivului produs medicinal le poate produce asupra dezvoltării rezistenței la antimicrobiene la oameni sau la animale sau la organisme asociate lor. Pentru a se asigura un nivel înalt de sănătate publică și a animalelor, produsele medicinale veterinare antimicrobiene ar trebui să fie autorizate numai în urma unei evaluări științifice minuțioase a raportului între beneficii și riscuri. Dacă este necesar, în autorizația de comercializare ar trebui să fie stabilite condiții pentru a limita utilizarea produsului medicinal veterinar. Aceste condiții ar trebui să includă restricții privind utilizarea produsului medicinal veterinar în afara condițiilor autorizației de comercializare, în special a celor menționate în rezumatul caracteristicilor produsului.
- (43) Utilizarea combinată a mai multor substanțe active antimicrobiene poate prezenta un risc deosebit de dezvoltare a rezistenței la antimicrobiene. ***Prin urmare, ar trebui să se țină cont de o astfel de utilizare combinată atunci când se evaluează dacă se autorizează sau nu un produs medicinal veterinar.***

- (44) Crearea antimicrobienele noi nu a ținut pasul cu creșterea rezistenței la antimicrobienele existente. Având în vedere că inovarea în crearea de noi antimicrobiene este limitată, este esențial ca eficacitatea antimicrobienele existente să se mențină cât mai mult timp posibil. Utilizarea antimicrobienele în ■ produsele medicinale veterinare *folosite la animale* poate accelera apariția și răspândirea microorganismelor rezistente și poate compromite utilizarea eficace a numărului deja limitat de antimicrobiene existente pentru tratarea infecțiilor la oameni. Prin urmare, nu ar trebui să fie permisă utilizarea incorectă a antimicrobienele. ***Produsele medicinale antimicrobiene nu ar trebui să fie utilizate pentru profilaxie decât în cazuri bine definite, pentru administrarea la un singur animal sau la un număr limitat de animale, atunci când riscul de infecție este foarte ridicat sau consecințele sale este probabil să fie grave. Antibioticele nu ar trebui să fie utilizate pentru profilaxie decât în cazuri excepționale, doar pentru administrarea la un singur animal. Produsele medicinale antimicrobiene ar trebui utilizate pentru metafilaxie numai atunci când riscul de răspândire a unei infecții sau a unei boli infecțioase într-un grup de animale este ridicat și în cazul în care nu sunt disponibile alternative adecvate. Astfel de restricții ar trebui să permită reducerea utilizării profilactice și metafilactice la animale, aceasta devenind o proporție mai mică din totalul utilizării de antimicrobiene la animale.***

- (45) *Pentru a consolida politicile naționale ale statelor membre cu privire la utilizarea prudentă a antimicrobienei, în special a antimicrobienei care sunt importante pentru tratarea infecțiilor la oameni, dar care sunt, de asemenea, necesare în medicina veterinară, ar putea fi necesar să se restricționeze sau să se interzică utilizarea acestora. Statelor membre ar trebui să li se permită, prin urmare, pe baza unor recomandări științifice, să definească condiții restrictive pentru utilizarea lor, de exemplu condiționând prescrierea lor de realizarea unei antibiogramme pentru a se garanta că nu există alte antimicrobiene disponibile care sunt suficient de eficace sau adecvate pentru a trata boala diagnosticată.*
- (46) Pentru a se menține cât mai mult timp posibil eficacitatea anumitor antimicrobiene în tratarea infecțiilor la oameni, poate fi necesară restricționarea utilizării doar la oameni a respectivelor antimicrobiene. Ar trebui să fie posibil, prin urmare, să se decidă ca anumite antimicrobiene, selectate pe baza recomandărilor științifice ale Agenției, să nu fie disponibile pe piața sectorului veterinar. *Atunci când ia astfel de decizii privind antimicrobienele, Comisia ar trebui să țină seama, de asemenea, de recomandările disponibile în domeniu, elaborate de către Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară (EFSA) și de alte agenții relevante ale Uniunii, care, la rândul lor, țin seama de orice recomandări relevante din partea organizațiilor internaționale, cum ar fi Organizația Mondială a Sănătății (OMS), Organizația Mondială pentru Sănătatea Animalelor (OIE) și Codex Alimentarius.*

- (47) În cazul în care o substanță antimicrobiană este administrată sau utilizată în mod incorect, acest fapt prezintă un risc pentru sănătatea publică sau a animalelor. Prin urmare, produsele medicinale veterinare antimicrobiene ar trebui să fie disponibile numai pe bază de prescripție veterinară. **Medicii veterinari** au un rol cheie în asigurarea utilizării prudente a antimicrobienelelor și, prin urmare, **ei** ar trebui să **prescrie produsele medicinale antimicrobiene pe baza cunoștințelor lor privind rezistența la antimicrobiene, a cunoștințelor lor epidemiologice și clinice și a înțelegerii factorilor de risc pentru animalul individual sau pentru grupul de animale. În plus, medicii veterinari ar trebui să respecte codul lor de conduită profesională. Medicii veterinari ar trebui să se asigure că nu se află într-o situație de conflict de interese atunci când prescriu produse medicinale, recunoscându-se în același timp activitatea lor legitimă de vânzare cu amănuntul în conformitate cu dreptul intern. În special, medicii veterinari nu ar trebui să fie influențați, în mod direct sau indirect, prin stimulente economice atunci când prescriu astfel de produse medicinale.. În plus, punerea la dispoziție a produselor medicinale veterinare de către medicii veterinari ar trebui să fie limitată la cantitatea necesară pentru tratarea animalelor aflate în îngrijirea lor.**

- (48) *Utilizarea prudentă a antimicrobienelelor este o piatră de temelie în soluționarea problemei legate de rezistența la antimicrobiene. Toate părțile interesate ar trebui să promoveze împreună utilizarea prudentă a antimicrobienelelor. Prin urmare, este important să se aibă în vedere și să se dezvolte și mai mult ghidurile privind utilizarea prudentă a antimicrobienelelor în medicina veterinară. Identificarea factorilor de risc și dezvoltarea unor criterii pentru demararea administrării de antimicrobiene, precum și identificarea unor măsuri alternative ar putea contribui la evitarea utilizării inutile a antimicrobienelelor, inclusiv prin metafilaxie. În plus, statelor membre ar trebui să li se permită să ia măsuri restrictive suplimentare pentru a pune în aplicare politica națională privind utilizarea prudentă a antimicrobienelelor, cu condiția ca aceste măsuri să nu restricționeze în mod nejustificat funcționarea pieței interne.*
- (49) Este important să se ia în considerare dimensiunea internațională a dezvoltării rezistenței la antimicrobiene atunci când se evaluează balanța beneficiu-risc al anumitor antimicrobiene de uz veterinar în Uniune. ■ Organismele rezistente la antimicrobiene se pot răspândi la oameni și la animale în Uniune **și în țările terțe** prin consumul de produse de origine animală **din Uniune sau** din țări terțe, prin contactul direct cu animale sau cu persoane ■ sau prin alte mijloace. Prin urmare, măsurile de restricționare a utilizării antimicrobienelelor de uz veterinar în Uniune trebuie să se bazeze pe avize științifice și ar trebui să fie luate în considerare în contextul cooperării cu țările terțe și cu organizațiile internaționale. **Din aceste motive, ar trebui să se asigure, de asemenea, într-un mod nediscriminatoriu și proporțional, că operatorii din țări terțe respectă anumite condiții de bază referitoare la rezistența la antimicrobiene pentru animalele și produsele de origine animală exportate către Uniune. Orice astfel de măsuri ar trebui să respecte obligațiile Uniunii în temeiul acordurilor internaționale relevante. Toate acestea ar trebui să contribuie la lupta internațională împotriva rezistenței la antimicrobiene, în special în conformitate cu Planul de acțiune global al OMS și cu Strategia privind rezistența la antimicrobiene și utilizarea prudentă a antimicrobienelelor a OIE.**

- (50) Nu există încă date suficient de detaliate și de comparabile la nivelul Uniunii pentru a stabili tendințele și pentru a identifica posibili factori de risc care ar putea conduce la elaborarea de măsuri pentru a limita riscul de rezistență la antimicrobiene și pentru a monitoriza efectul măsurilor deja introduse. Prin urmare, este important să se ***continue colectarea unor astfel de date și continuarea dezvoltării acesteia, pe baza unei abordări etapizate. Aceste date, atunci când sunt disponibile, ar trebui analizate împreună cu datele*** privind utilizarea antimicrobienelor la oameni și date privind organismele rezistente la antimicrobiene, care se găsesc la animale, la oameni și în alimente. Pentru a garanta că datele colectate pot fi utilizate în mod eficient, ar trebui să se stabilească norme ***tehnice*** corespunzătoare referitoare la colectarea și schimbul de date. Statele membre ar trebui să fie responsabile pentru colectarea datelor privind ***vânzările de*** antimicrobiene și utilizarea acestora ***folosite la animale***, sub coordonarea Agenției. ***Ar trebui să fie posibil să se facă ajustări suplimentare la obligațiile de colectare a datelor atunci când procedurile din statele membre referitoare la colectarea de date privind vânzările de antimicrobiene și utilizarea acestora sunt suficient de fiabile.***
- (51) Majoritatea produselor medicinale veterinare de pe piață au fost autorizate prin proceduri naționale. Lipsa de armonizare a rezumatului caracteristicilor produsului pentru produsele medicinale veterinare autorizate la nivel național în mai mult de un stat membru creează bariere suplimentare și inutile pentru circulația produselor medicinale veterinare în Uniune. Este necesar să se armonizeze rezumatele respective ale caracteristicilor produsului, ***cel puțin în ceea ce privește doza, modurile de utilizare și atenționări pentru produsele medicinale veterinare.***

- (52) Pentru a reduce costurile administrative și pentru a maximiza disponibilitatea produselor medicinale veterinare în statele membre, ar trebui să se stabilească norme simplificate cu privire la modul de prezentare a ambalajului și etichetei. Ar trebui ca informațiile furnizate sub formă de text să fie reduse și, dacă este posibil, ***ar putea fi dezvoltate și utilizate*** pictograme și abrevieri ***ca o alternativă la informațiile sub formă de text***. Pictogramele și abrevierile ar trebui să fie standardizate în întreaga Uniune. Ar trebui să se ia măsurile necesare pentru ca normele respective să nu pună în pericol sănătatea publică sau a animalelor sau siguranța mediului.
- (53) În plus, statele membre ar trebui să aibă posibilitatea să aleagă limba textului utilizat în ***rezumatul caracteristicilor produsului, eticheta și prospectul*** pentru produsele medicinale veterinare autorizate pe teritoriul lor. ■
- (54) Pentru a crește disponibilitatea produselor medicinale veterinare în Uniune, ar trebui să fie posibil să se acorde mai mult de o autorizație de comercializare pentru un anumit produs medicinal veterinar aceluiași deținător al autorizației de comercializare în același stat membru. În acest caz, ar trebui ca toate caracteristicile produsului medicinal veterinar și toate datele furnizate în sprijinul cererilor privind produsul să fie identice. Cu toate acestea, nu ar trebui să se utilizeze cereri multiple pentru un anumit produs medicinal veterinar pentru a eluda principiile recunoașterii reciproce și, prin urmare, acest tip de cereri din state membre diferite ar trebui să aibă loc în limitele cadrului procedural al recunoașterii reciproce.

- (55) Normele de farmacovigilență sunt necesare pentru protecția sănătății publice și a animalelor, precum și pentru protecția mediului. Colectarea de informații cu privire la evenimentele adverse *suspectate* ar trebui să contribuie la buna utilizare a produselor medicinale veterinare.
- (56) *Incidentele de mediu observate după administrarea unui produs medicinal veterinar unui animal ar trebui să fie și ele raportate ca evenimente adverse suspectate. Astfel de incidente pot consta, de exemplu, într-o creștere semnificativă a contaminării solului cu o substanță la niveluri considerate dăunătoare pentru mediu sau în concentrații ridicate de produse medicinale veterinare în apa potabilă produsă din apa de suprafață.*
- (57) *Autoritățile competente, Agenția și deținătorii autorizațiilor de comercializare ar trebui să încurajeze și să faciliteze raportarea evenimentelor adverse suspectate, în special de către medicii veterinari și alți membri ai personalului din domeniul sănătății, în cazul în care astfel de efecte au loc în timpul desfășurării activității lor, precum și să faciliteze primirea de către medicii veterinari a unui feedback adecvat cu privire la raportarea făcută.*

- (58) Având în vedere experiența, a devenit evident că este necesar să se ia măsuri de îmbunătățire a funcționării sistemului de farmacovigilență. Acest sistem ar trebui să integreze și să monitorizeze datele la nivelul Uniunii. Este în interesul Uniunii să se asigure că sistemele de farmacovigilență veterinară pentru toate produsele medicinale veterinare autorizate sunt coerente. În același timp, este necesar să se țină seama de modificările care apar în urma armonizării internaționale a definițiilor, a terminologiei și a evoluțiilor tehnologice în domeniul farmacovigilenței.
- (59) Deținătorii autorizațiilor de comercializare ar trebui să fie responsabili pentru executarea în mod continuu a activităților de farmacovigilență ***pentru a asigura evaluarea continuă a balanței beneficiu-risc*** a produselor medicinale veterinare pe care le introduc pe piață. Aceștia ar trebui să colecteze rapoarte privind evenimente adverse ***suspectate*** referitoare la produsele lor medicinale veterinare, inclusiv cele cu privire la utilizarea în afara condițiilor autorizației de comercializare acordate.
- (60) Este necesar să se sporească utilizarea în comun a resurselor între autorități și să se sporească eficiența sistemului de farmacovigilență. Datele colectate ar trebui să fie încărcate într-un singur punct de raportare pentru a se asigura că informațiile sunt partajate. Autoritățile competente ar trebui să utilizeze datele respective pentru a asigura ***evaluarea continuă a balanței beneficiu-risc a*** produselor medicinale veterinare care se află pe piață.

- (61) ■ În anumite cazuri, sau din rațiuni de sănătate publică *sau a animalelor sau de protecție a mediului, este necesar* ca datele privind siguranța și eficacitatea disponibile la momentul autorizării să fie completate cu informații suplimentare obținute după introducerea produsului medicinal veterinar pe piață. Ar trebui să fie posibil, prin urmare, ca deținătorului autorizației de comercializare să îi fie impusă obligația de a efectua studii postautorizare.
- (62) Ar trebui să se înființeze o bază de date de farmacovigilență la nivelul Uniunii, pentru a înregistra și a integra informații privind evenimentele adverse *suspectate* ale tuturor produselor medicinale veterinare autorizate în Uniune. Baza de date ar trebui să îmbunătățească detectarea evenimentelor adverse *suspectate* și ar trebui să permită și să faciliteze supravegherea în scop de farmacovigilență și repartizarea sarcinilor între autoritățile competente. *Respectiva bază de date ar trebui să includă mecanisme de schimb de date cu bazele de date de farmacovigilență naționale existente.*
- (63) *Procedurile pe care autoritățile competente și Agenția le vor adopta pentru a evalua informațiile privind evenimentele adverse suspectate care le sunt comunicate ar trebui să respecte măsurile privind bunele practici de farmacovigilență care ar trebui adoptate de către Comisie și, după caz, ar trebui să se bazeze pe un standard comun, bazat pe actualele ghiduri ale Comisiei privind farmacovigilența pentru produsele medicinale veterinare. Evaluarea astfel realizată de autoritatea competentă sau de Agenție poate fi unul dintre mijloacele prin care se determină dacă există o modificare a balanței beneficiu-risc a respectivele produse medicinale veterinare. Se subliniază, însă, că „procesul de gestionare a semnalelor” este standardul de bază în acest scop și ar trebui avut în vedere în mod cuvenit. Procesul de gestionare a semnalelor constă în sarcinile de detectare a semnalelor, validare, confirmare, analiză și stabilire a priorităților, evaluare și recomandare a unor măsuri.*

- (64) Este necesară exercitarea unui control asupra întregului lanț de distribuție a produselor medicinale veterinare, de la fabricare sau import în Uniune, până la punerea la dispoziția utilizatorului final. Produsele medicinale veterinare provenite din țări terțe ar trebui să respecte aceleași cerințe care se aplică produselor medicinale veterinare fabricate în Uniune sau cerințe care sunt recunoscute a fi cel puțin echivalente.
- (65) *Comerțul paralel cu produse medicinale veterinare privește produsele medicinale veterinare comercializate de la un stat membru la altul și este diferit de importuri prin faptul că acestea din urmă privesc produse care provin din țări terțe și intră în Uniune. Comerțul paralel cu produse medicinale veterinare autorizate prin procedura națională descentralizată de recunoaștere reciprocă sau de recunoaștere ulterioară ar trebui reglementat pentru a garanta că principiile liberei circulații a mărfurilor sunt limitate numai pentru a proteja sănătatea publică și cea a animalelor, în mod armonizat și cu respectarea jurisprudenței Curții de Justiție a Uniunii Europene (denumită în continuare „Curtea de Justiție”). Niciuna dintre procedurile administrative puse în aplicare în acest context nu ar trebui să determine o sarcină administrativă excesivă. În special, orice aprobare a unei licențe pentru comerțul paralel ar trebui să se bazeze pe o procedură simplificată.*

- (66) Pentru a facilita circulația produselor medicinale veterinare și pentru a preveni repetarea verificărilor efectuate într-un stat membru în altele, produselor medicinale veterinare fabricate în țări terțe sau importate din acestea ar trebui să li se aplice niște cerințe minime.
- (67) Calitatea produselor medicinale veterinare fabricate în Uniune ar trebui garantată prin impunerea respectării principiilor bunei practici de fabricație pentru produse medicinale, indiferent de destinația lor finală.
- (68) ***Bunele practici de fabricație, în sensul prezentului regulament, ar trebui să țină seama de standardele Uniunii și de standardele internaționale privind bunăstarea animalelor, atunci când substanțele active sunt preparate din animale. Ar trebui avute în vedere și măsurile de prevenire sau de reducere la minimum a eliminării substanțelor active în mediul înconjurător. Orice astfel de măsuri ar trebui să fie adoptate numai în urma unei evaluări a impactului lor.***
- (69) ***Pentru a garanta aplicarea uniformă a principiilor de bune practici de fabricație și de bune practici de distribuție, ansamblul procedurilor Uniunii pentru inspecții și schimbul de informații ar trebui să servească drept bază pentru autoritățile competente atunci când efectuează controale la producători și la distribuitorii angro.***

- (70) *Deși produselor medicinale veterinare imunologice înactivate menționate la articolul 2 alineatul (3) ar trebui să fie fabricate în conformitate cu principiile de bune practici de fabricație, ar trebui pregătite ghiduri detaliate de bune practici de fabricație special pentru aceste produse, deoarece ele sunt fabricate altfel decât produsele preparate industrial. Acest lucru ar asigura menținerea calității lor, fără a influența în mod negativ fabricarea și disponibilitatea lor.*
- (71) Companiile ar trebui să dețină o autorizație pentru a putea distribui angro ■ produse medicinale veterinare *și ar trebui să respecte principiile de bune practici de distribuție*, astfel încât să se garanteze că astfel de produse medicinale sunt stocate, transportate și manipulate în mod corespunzător. Ar trebui să fie responsabilitatea statelor membre să se asigure că respectivele condiții sunt îndeplinite. Autorizațiile respective ar trebui să fie valabile în întreaga Uniune *și ar trebui să fie necesare și în cazul comerțului paralel cu produse medicinale veterinare.*
- (72) Pentru a asigura transparența, ar trebui să se creeze o bază de date la nivelul Uniunii în vederea publicării unei liste cu distribuitorii angro cu privire la care s-a constatat că respectă legislația aplicabilă a Uniunii ca urmare a unei inspecții efectuate de autoritățile competente ale unui stat membru.

- (73) Condițiile aplicabile punerii la dispoziția publicului de produse medicinale veterinare ar trebui să fie armonizate în Uniune. Ar trebui ca produsele medicinale veterinare să fie puse la dispoziție numai de către persoane autorizate în acest sens de către statul membru în care sunt stabilite. În același timp, pentru a îmbunătăți accesul la produse medicinale veterinare în Uniune, comercianții cu amănuntul care sunt autorizați să pună la dispoziție produse medicinale veterinare de către autoritatea competentă din statul membru în care sunt stabiliți ar trebui să poată vinde ***la distanță*** produse medicinale veterinare care se eliberează fără ■ prescripție veterinară unor cumpărători din alte state membre. ***Cu toate acestea, întrucât, în anumite state membre, vânzarea la distanță și a produselor medicinale veterinare eliberate numai pe bază de prescripție este o practică curentă, statelor membre ar trebui să li se permită să continue această practică numai pe teritoriul lor, sub rezerva anumitor condiții. În aceste cazuri, respectivele statele membre ar trebui să ia măsurile adecvate pentru a evita consecințele nedorite ale unei astfel de furnizări și ar trebui să stabilească norme privind sancțiunile corespunzătoare.***
- (74) ***Medicii veterinari ar trebui să elibereze o prescripție veterinară întotdeauna când pun la dispoziție un produs medicinal veterinar care se eliberează numai pe bază de prescripție veterinară și pe care nu îl administrează ei înșiși. În cazul în care medicii veterinari administrează ei înșiși astfel de produse medicinale, ar trebui să se stabilească în dreptul intern dacă trebuie sau nu eliberată o prescripție veterinară. Medicii veterinari ar trebui, însă, să păstreze întotdeauna o evidență a produselor medicinale pe care le-au administrat.***

- (75) Vânzarea *la distanță* ilegală de produse medicinale veterinare către public poate reprezenta o amenințare la adresa sănătății publice și a animalelor deoarece, în acest fel, pot ajunge la public ***produse medicinale*** falsificate sau care nu corespund standardelor. Este necesar să se abordeze această amenințare. Ar trebui să se țină cont de faptul că, la nivelul Uniunii, nu au fost armonizate condiții specifice pentru punerea la dispoziția publicului a ***produselor medicinale*** și, prin urmare, statele membre pot impune condiții pentru punerea la dispoziția publicului a ***produselor medicinale*** în limitele Tratatului privind funcționarea Uniunii Europene (TFUE).
- (76) Analizând compatibilitatea cu dreptul Uniunii a condițiilor pentru punerea la dispoziție a medicamentelor, Curtea de Justiție a recunoscut, în contextul medicamentelor de uz uman, natura foarte specială a medicamentelor ale căror efecte terapeutice le deosebesc în mod semnificativ de alte bunuri. Curtea de Justiție a precizat, de asemenea, că sănătatea și viața persoanelor ocupă primul loc printre valorile și interesele protejate prin TFUE și că statelor membre le revine sarcina de a decide cu privire la nivelul de protecție a sănătății publice pe care doresc să îl asigure și la mijloacele care trebuie puse în aplicare pentru a atinge nivelul respectiv. Deoarece nivelul respectiv poate varia de la un stat membru la altul, statele membre trebuie să dispună de o marjă de libertate în ceea ce privește condițiile pentru punerea la dispoziția publicului pe teritoriul lor a medicamentelor. Statele membre ar trebui, prin urmare, să poată impune anumite condiții justificate de protecția sănătății publice sau a animalelor pentru punerea la dispoziție a medicamentelor oferite spre vânzare la distanță prin intermediul serviciilor societății informaționale. Condițiile respective nu ar trebui să restricționeze în mod nejustificat funcționarea pieței interne. În acest context, ***statele membre ar trebui să poată impune condiții mai stricte, justificate de protecția sănătății publice sau a animalelor sau de protecția mediului, pentru punerea la dispoziție a produselor medicinale veterinare oferite spre vânzarea cu amănuntul, dacă respectivele condiții sunt proporționale cu riscul prezentat și nu limitează în mod nejustificat funcționarea pieței interne.***

- (77) Pentru a asigura standarde înalte și siguranța produselor medicinale veterinare oferite spre vânzare la distanță, publicul ar trebui să fie sprijinit în identificarea site-urilor care oferă legal astfel de **produse medicinale**. Ar trebui creat un logo comun, care să poată fi recunoscut în întreaga Uniune, fiind posibilă în același timp identificarea statului membru în care este stabilită persoana care oferă **produse medicinale** spre vânzare la distanță. Comisia ar trebui să realizeze aspectul acestui logo comun. Site-urile care oferă produse medicinale veterinare spre vânzare la distanță către public ar trebui să fie interconectat cu site-ul de internet al autorității competente în cauză. Site-urile autorităților competente ale statelor membre, precum și cel al Agenției ar trebui să explice modalitatea de utilizare a logoului comun. Toate site-urile în cauză ar trebui să fie interconectate pentru a asigura o informare completă a publicului.

- (78) Sistemele de colectare pentru ***eliminarea deșeurilor*** de produselor medicinale veterinare ar trebui să continue să existe în statele membre pentru a se controla orice risc pe care astfel de produse l-ar putea reprezenta pentru protecția sănătății oamenilor și a animalelor sau pentru protecția mediului.
- (79) Publicitatea, chiar și pentru ***produsele medicinale*** care ***se eliberează fără prescripție veterinară***, ar putea să afecteze sănătatea publică și pe cea a animalelor și ar putea să denatureze concurența. Prin urmare, publicitatea pentru produsele medicinale veterinare ar trebui să îndeplinească anumite criterii. Persoanele calificate să prescrie sau să furnizeze produse medicinale veterinare pot evalua în mod corespunzător informațiile disponibile în materialele publicitare datorită cunoștințelor, pregătirii și experienței lor în domeniul sănătății animalelor. Publicitatea pentru produse medicinale veterinare adresată persoanelor care nu pot evalua corect riscul asociat cu utilizarea acestora poate conduce la utilizarea necorespunzătoare sau excesivă a produsului medicinal și poate dăuna sănătății publice sau a animalelor ori mediului. ***Cu toate acestea, pentru a menține starea de sănătate a animalelor pe teritoriul lor, statele membre ar trebui să poată, în condiții limitate, să permită publicitatea pentru produsele medicinale veterinare imunologice destinată deținătorilor de animale profesioniști.***

- (80) *În ceea ce privește publicitatea pentru produsele medicinale veterinare, experiența statelor membre a arătat că este necesar să se pună accentul pe distincția dintre furaje și produsele biocide, pe de o parte, și produse medicinale veterinare, pe de altă parte, această distincție nefiind adesea făcută în mod corect în publicitate.*
- (81) *Normele privind publicitatea din prezentul regulament trebuie considerate drept norme speciale care completează normele generale din Directiva 2006/114/CE a Parlamentului European și a Consiliului¹⁶.*
- (82) În cazul în care **produsele medicinale** sunt autorizate într-un stat membru și au fost prescrise în statul membru respectiv de către un **medic veterinar** pentru un anumit animal sau grup de animale, în principiu, ar trebui să fie posibil ca respectiva prescripție veterinară să fie recunoscută și ca **produsul medicinal** să fie eliberat în alt stat membru. Eliminarea obstacolelor administrative și a celor normative din calea unei astfel de recunoașteri nu ar trebui să afecteze nicio îndatorire profesională sau etică a **medicilor veterinari** de a refuza eliberarea **produsului medicinal** menționat în prescripție.

¹⁶ *Directiva 2006/114/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 12 decembrie 2006 privind publicitatea înșelătoare și comparativă (JO L 376, 27.12.2006, p. 21).*

- (83) Punerea în aplicare a principiului recunoașterii prescripțiilor veterinare ar trebui să fie facilitată prin adoptarea unui *format* standard de prescripție *veterinară*, în care se menționează informațiile esențiale necesare pentru a asigura utilizarea în condiții de siguranță și de eficacitate a produsului medicinal veterinar. Nimic nu ar trebui să împiedice statele membre să includă mai multe elemente în prescripțiile lor *veterinare*, atât timp cât acest fapt nu împiedică recunoașterea prescripțiilor *veterinare* din alte state membre.
- (84) Informațiile privind produsele medicinale veterinare sunt esențiale pentru a permite personalului din domeniul sănătății, autorităților și companiilor să ia decizii informate. Un aspect-cheie este crearea unei baze de date a Uniunii care ar trebui să reunească informații cu privire la autorizațiile de comercializare acordate în Uniune. Respectiva bază de date ar trebui să sporească transparența în general, să eficientizeze și să faciliteze fluxul de informații între autorități și să prevină cerințele de raportare multiplă.
- (85) Verificarea conformității cu cerințele juridice prin controale are o importanță fundamentală pentru a se asigura că obiectivele prezentului regulament sunt realizate în mod efectiv în întreaga Uniune. Prin urmare, autoritățile competente ale statelor membre ar trebui să aibă competența de a efectua inspecții în toate etapele de producție, de distribuție și de utilizare a produselor medicinale veterinare. Pentru a menține eficacitatea inspecțiilor, autoritățile competente ar trebui să aibă posibilitatea să efectueze inspecții neanunțate.

- (86) Autoritățile competente ar trebui să stabilească frecvența controalelor în funcție de riscul de neconformitate și de nivelul de conformitate estimat pentru diferite situații. Această abordare ar trebui să permită respectivelor autorități competente să aloce resurse pentru cazurile unde riscul este cel mai mare. Cu toate acestea, în unele cazuri, controalele ar trebui să fie efectuate indiferent de nivelul de risc sau de neconformitatea preconizată, de exemplu, înainte de acordarea autorizațiilor de fabricație.
- (87) În anumite cazuri, deficiențele sistemelor de control ale statelor membre pot îngreuna în mod substanțial realizarea obiectivelor prezentului regulament și pot conduce la apariția unor riscuri pentru sănătatea publică și cea a animalelor și pentru mediu. Pentru a se asigura o abordare armonizată a controalelor pe întreg teritoriul Uniunii, Comisia ar trebui să fie în măsură să efectueze audituri în statele membre pentru a verifica funcționarea sistemelor naționale de control. *Aceste audituri ar trebui să fie efectuate astfel încât să se evite orice sarcină administrativă inutilă și, în măsura posibilului, să fie coordonate cu auditurile statelor membre și cu orice alte audituri ale Comisiei care trebuie efectuate în temeiul Regulamentului (UE) 2017/625 al Parlamentului European și al Consiliului¹⁷.*

¹⁷ *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) (JO L 95, 7.4.2017, p. 1).*

- (88) Pentru a se asigura transparența, imparțialitatea și consecvența în ceea ce privește nivelul acțiunilor de asigurare a respectării legislației desfășurate de către statele membre, este necesar ca acestea să instituie un sistem de sancțiuni corespunzător, cu scopul de a impune sancțiuni efective, proporționale și cu efect de descurajare în caz de ***nerespectare a prezentului regulament***, întrucât aceasta poate afecta sănătatea publică și a animalelor și mediul.
- (89) Companiile și autoritățile se confruntă frecvent cu nevoia de a distinge între produsele medicinale veterinare, aditivii din hrana animalelor, produsele biocide și alte produse. Pentru a se evita consecvențele în tratamentul unor astfel de produse, pentru a spori securitatea juridică și pentru a facilita procesul de luare a deciziilor de către statele membre, ar trebui să se înființeze un grup de coordonare al statelor membre care, printre alte sarcini, ar trebui să ofere recomandări de la caz la caz cu privire la încadrarea unui produs în definiția unui produs medicinal veterinar. Pentru a se asigura securitatea juridică, Comisia poate decide dacă un anumit produs este un produs medicinal veterinar.

- (90) Având în vedere caracteristicile speciale ale produselor medicinale veterinare homeopate, în special constituenții acestor produse medicinale, este de dorit să se stabilească o procedură de înregistrare specială, simplificată și să se prevadă dispoziții specifice pentru **prospectele** anumitor produse medicinale veterinare homeopate care sunt introduse pe piață fără indicații ■ . ■ Aspectul referitor la calitatea produselor medicinale homeopate este independent de utilizarea acestora, astfel încât nu ar trebui să se aplice unor astfel de produse dispoziții specifice cu privire la cerințele și la normele necesare referitoare la calitate. ***În plus, în timp ce utilizarea produselor medicinale veterinare homeopate autorizate în temeiul prezentului regulament este reglementată în același mod ca și în cazul altor produse medicinale veterinare autorizate, prezentul regulament nu reglementează utilizarea produselor medicinale veterinare homeopate înregistrate. Utilizarea acestor produse medicinale veterinare homeopate înregistrate este, prin urmare, reglementată de dreptul intern, la fel ca și cea a produselor medicinale veterinare homeopate înregistrate în conformitate cu Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului¹⁸.***

- (91) Pentru a proteja sănătatea publică și a animalelor, precum și mediul, activitățile, serviciile și sarcinile atribuite Agenției prin prezentul regulament ar trebui să fie finanțate în mod corespunzător. Activitățile, serviciile și sarcinile respective ar trebui să fie finanțate prin taxe percepute de către Agenție de la întreprinderi. Cu toate acestea, astfel de taxe nu ar trebui să aducă atingere dreptului statelor membre de a percepe taxe pentru activitățile și sarcinile desfășurate la nivel național.

¹⁸ ***Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman (JO L 311, 28.11.2001, p. 67).***

(92) *Este general acceptat faptul că cerințele actuale referitoare la documentația tehnică privind calitatea, siguranța și eficacitatea produselor medicinale veterinare prezentate în momentul solicitării unei autorizații de comercializare, care figurează în anexa I la Directiva 2001/82/CE, astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 2009/9/CE a Comisiei¹⁹ funcționează suficient de bine în practică. Prin urmare, nu există nicio necesitate urgentă de a modifica în mod substanțial cerințele respective. Cu toate acestea, este necesar să se adapteze aceste cerințe pentru a elimina discrepanțele identificate în raport cu progresele științifice sau cu cele mai recente evoluții internaționale, inclusiv cu ghidurile elaborate de VICH și OMS și cu standardele Organizației pentru Cooperare și Dezvoltare Economică (OCDE), ținând seama, de asemenea, de necesitatea de a dezvolta cerințe specifice pentru produsele medicinale veterinare pentru terapii noi, evitând, în același timp, o restructurare majoră a dispozițiilor în vigoare, în special alterarea structurii acestora.*

¹⁹ Directiva 2009/9/CE a Comisiei din 10 februarie 2009 de modificare a Directivei 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului de instituire a unui cod comunitar cu privire la produsele medicamentoase veterinare (JO L 44, 14.2.2009, p. 10).

I

- (93) Printre altele, pentru a adapta prezentul regulament la evoluțiile științifice ale sectorului, pentru a exercita puterea de supraveghere a Comisiei în mod eficient, pentru a introduce standarde armonizate în cadrul Uniunii, competența de a adopta acte în conformitate cu articolul 290 din TFUE ar trebui să fie delegată Comisiei în ceea ce privește stabilirea ***criteriilor*** pentru desemnarea antimicrobienelor care urmează să fie rezervate pentru tratamentul anumitor infecții la oameni; stabilirea cerințelor pentru colectarea datelor privind antimicrobienele, ***normele privind metodele de colectare și de asigurare a calității; stabilirea normelor pentru asigurarea utilizării eficiente și în condiții de siguranță a produselor medicinale veterinare autorizate și prescrise pentru administrare orală pe alte căi decât furajele medicamentate; oferirea detaliilor privind conținutul și formatul informațiilor necesare privind speciile ecvine incluse în documentul unic de identificare pe viață;*** modificarea normelor privind perioada de așteptare în funcție de noile dovezi științifice; specificarea normelor detaliate necesare referitoare la aplicarea, de către operatorii din țările terțe, a dispozițiilor privind interzicerea folosirii antimicrobienelor la animale în scopul promovării creșterii sau al randamentului producției și interzicerea utilizării antimicrobienelor desemnate; stabilirea procedurii pentru impunerea de amenzi sau de daune cominatorii, precum și condițiile și metodele de colectare a acestora; și modificarea anexei II (i) în vederea adaptării cerințelor privind documentația tehnică referitoare la calitatea, siguranța și eficacitatea produselor medicinale veterinare la progresele tehnice și științifice și (ii) în vederea atingerii unui nivel suficient de detaliu care să asigure securitatea juridică și armonizarea, precum și realizarea oricărei actualizări necesare. Este deosebit de important ca, în cursul activităților pregătitoare, Comisia să organizeze consultări adecvate, inclusiv la nivel de experți, și ca respectivele consultări să se desfășoare în conformitate cu principiile stabilite în Acordul Interinstituțional din 13 aprilie 2016 privind o mai bună legiferare²⁰. În special, pentru a asigura participarea egală la pregătirea actelor delegate, Parlamentul European și Consiliul primesc toate documentele în același timp cu experții din statele membre, iar experții acestor instituții au acces sistematic la reuniunile grupurilor de experți ale Comisiei însărcinate cu pregătirea actelor delegate.

²⁰ JO L 123, 12.5.2016, p. 1.

- (94) În vederea asigurării unor condiții uniforme pentru punerea în aplicare a prezentului regulament, ar trebui conferite competențe de executare Comisiei. Respectivetele competențe ar trebui exercitate în conformitate cu Regulamentul (UE) nr. 182/2011 al Parlamentului European și al Consiliului²¹.
- (95) *Atunci când furnizează servicii în alt stat membru, medicii veterinari ar trebui să respecte normele naționale în vigoare în statul membru gazdă, în temeiul Directivei 2005/36/CE a Parlamentului European și a Consiliului²² și al Directivei 2006/123/CE a Parlamentului European și a Consiliului²³.*
- (96) Luând în considerare principalele modificări care ar trebui aduse normelor actuale și urmărind îmbunătățirea funcționării pieței interne, un regulament este instrumentul juridic adecvat pentru a înlocui Directiva 2001/82/CE, în scopul de a stabili norme clare, detaliate și direct aplicabile. De asemenea, un regulament asigură faptul că dispozițiile juridice sunt puse în aplicare în același moment și într-o manieră armonizată pe întreg teritoriul Uniunii.

²¹ Regulamentul (UE) nr. 182/2011 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 februarie 2011 de stabilire a normelor și principiilor generale privind mecanismele de control de către statele membre al exercitării competențelor de executare de către Comisie (JO L 55, 28.2.2011, p. 13).

²² *Directiva 2005/36/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 7 septembrie 2005 privind recunoașterea calificărilor profesionale (JO L 255, 30.9.2005, p. 22).*

²³ *Directiva 2006/123/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 12 decembrie 2006 privind serviciile în cadrul pieței interne (JO L 376, 27.12.2006, p. 36).*

- (97) Întrucât obiectivele prezentului regulament, și anume stabilirea unor norme privind produsele medicinale veterinare care să asigure protecția sănătății oamenilor și a animalelor și protecția mediului, precum și funcționarea pieței interne, nu pot fi realizate în mod satisfăcător de către statele membre, dar, având în vedere efectele acestuia, pot fi realizate mai bine la nivelul Uniunii, aceasta poate adopta măsuri, în conformitate cu principiul subsidiarității, astfel cum este prevăzut la articolul 5 din Tratatul privind Uniunea Europeană. În conformitate cu principiul proporționalității, astfel cum este enunțat la articolul respectiv, prezentul regulament nu depășește ceea ce este necesar pentru atingerea acestor obiective,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Capitolul I

Obiect, domeniu de aplicare și definiții

Articolul 1

Obiect

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

Articolul 2

Domeniu de aplicare

- (1) Prezentul regulament se aplică produselor medicinale veterinare preparate industrial sau printr-o metodă care implică un proces industrial și destinate a fi introduse pe piață.
- (2) În plus față de produsele menționate la alineatul (1) din prezentul articol, **articolele 94 și 95**, se aplică, de asemenea, ■ substanțelor active utilizate ca materiale de start în produsele medicinale veterinare.

- (3) *În plus față de produsele menționate la alineatul (1) din prezentul articol, articolele 94, 105, 108, 117, 120, 123 și 134 se aplică, de asemenea, produselor medicinale veterinare imunologice inactivate care sunt fabricate din agenți patogeni și antigeni obținuți de la un animal sau de la animale într-o unitate epidemiologică și care sunt utilizate pentru tratamentul animalului respectiv sau a animalelor respective în aceeași unitate epidemiologică sau pentru tratamentul unui animal sau al unor animale într-o unitate cu care există o legătură epidemiologică confirmată.*
- (4) *Prin derogare de la alineatele (1) și (2) din prezentul articol, produselor medicinale veterinare autorizate în conformitate cu articolul 5 alineatul (6) li se aplică doar articolele 55, 56, 94, 117, 119, 123 și 134 și secțiunea 5 din capitolul IV.*
- (5) *Prin derogare de la alineatul (1) din prezentul articol, articolele 5-15, 17-33, 35-54, 57-72, 82-84, 95, 98, 106, 107, 110, 112-116, 128, 130 și 136 nu se aplică produselor medicinale veterinare homeopate înregistrate în conformitate cu articolul 86.*

- (6) În plus față de produsele menționate la alineatul (1) din prezentul articol, capitolul VII se aplică, de asemenea:
- (a) substanțelor care au proprietăți anabolice, antiinfecțioase, antiparazitare, antiinflamatoare, hormonale, ***narcotice*** sau psihotrope și care pot fi utilizate la animale;
 - (b) produselor medicinale veterinare preparate în farmacie ***sau de către o persoană autorizată în acest sens în temeiul dreptului intern*** în conformitate cu o prescripție veterinară pentru un singur animal sau pentru un grup restrâns de animale („formulă magistrală”);
 - (c) produselor medicinale veterinare preparate în farmacie în conformitate cu prescripțiile din farmacopee și destinate direct utilizatorului final (denumite „formule oficinale”). ***Aceste formule oficinale se eliberează numai pe bază de prescripție veterinară în cazul în care sunt destinate animalelor de la care se obțin produse alimentare.***
- (7) Prezentul regulament nu se aplică:
- I**
- (a) produselor medicinale veterinare care conțin celule sau țesuturi autoloage sau alogene care nu au fost supuse unui proces industrial;

- (b) produselor medicinale veterinare pe bază de izotopi radioactivi;
 - (c) aditivilor pentru hrana animalelor, astfel cum sunt definiți la articolul 2 alineatul (2) litera (a) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003 al Parlamentului European și al Consiliului²⁴;
 - (d) produselor medicinale veterinare destinate cercetării și dezvoltării;
 - (e) *furajelor medicamentate și produselor intermediare astfel cum sunt definite la articolul 3 alineatul (2) literele (a) și (b) din Regulamentul (UE) 2018/... al Parlamentului European și al Consiliului*²⁵⁺.
- (8) *Prezentul regulament nu aduce atingere dispozițiilor de drept intern privind taxele, cu excepția procedurii centralizate de acordare a unei autorizații de comercializare.*
- (9) *Nicio dispoziție a prezentului regulament nu împiedică statele membre să mențină sau să introducă pe teritoriul său măsurile de control naționale pe care le consideră adecvate în ceea ce privește substanțele narcotice și psihotrope.*

²⁴ 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).

²⁵ ***Regulamentul (UE) 2018/... al Parlamentului European și al Consiliului din ... privind fabricarea, introducerea pe piață și utilizarea furajelor medicamentate, de modificare a Regulamentului (CE) nr. 183/2005 al Parlamentului European și al Consiliului și de abrogare a Directivei 90/167/CEE a Consiliului (JO L ...).***

⁺ JO: a se introduce în text numărul, iar în nota de subsol numărul, data și referința de publicare a regulamentului din documentul PE-CONS 43/18 ((2014)0255(COD)).

Articolul 3
Conflicte de legi

- (1) În cazul în care un produs medicinal veterinar menționat la articolul 2 alineatul (1) din prezentul regulament intră, de asemenea, sub incidența Regulamentului (UE) nr. 528/2012 al Parlamentului European și al Consiliului²⁶ sau al Regulamentului (CE) nr. 1831/2003 și există un conflict între prezentul regulament și Regulamentul (UE) nr. 528/2012 sau Regulamentul (CE) nr. 1831/2003, prezentul regulament prevalează.
- (2) ***În sensul alineatului (1) din prezentul articol***, Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, poate să adopte decizii prin care să stabilească dacă un anumit produs sau un grup de produse trebuie să fie considerat drept produs medicinal veterinar. Respectivetele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).

²⁶ Regulamentul (UE) nr. 528/2012 al Parlamentului European și al Consiliului din 22 mai 2012 privind punerea la dispoziție pe piață și utilizarea produselor biocide (JO L 167, 27.6.2012, p. 1).

Articolul 4

Definiții

În sensul prezentului regulament, se aplică următoarele definiții:

1. „produs medicinal veterinar” înseamnă orice substanță sau combinație de substanțe care îndeplinește cel puțin una dintre următoarele condiții:
 - (a) este prezentat ca având proprietăți pentru tratamentul sau prevenirea bolilor la animale;
 - (b) este destinat pentru a fi utilizat la animale sau administrat acestora în vederea restabilirii, corectării sau modificării funcțiilor fiziologice prin exercitarea unei acțiuni farmacologice, imunologice sau metabolice ■ ;
 - (c) *este destinat pentru a fi utilizat la animale în vederea stabilirii unui diagnostic medical;*
 - (d) este destinat pentru a fi utilizat în eutanasierea animalelor;

2. „substanță” înseamnă orice materie având una dintre următoarele origini:
- (a) umană;
 - (b) animală;
 - (c) vegetală;
 - (d) chimică;
3. ***„substanță activă” înseamnă orice substanță sau amestec de substanțe care este destinat pentru a fi utilizat la fabricarea unui produs medicinal veterinar și care, în cadrul procesului de fabricație a acestuia, devine un ingredient activ al produsului respectiv;***
4. ***„excipient” înseamnă orice constituent al unui produs medicinal veterinar, cu excepția unei substanțe active sau a materialului de ambalare;***
5. „produs medicinal veterinar imunologic” înseamnă un produs medicinal veterinar care este destinat pentru a fi administrat unui animal pentru a induce imunitate activă sau pasivă sau pentru a diagnostica statusul imunologic al acestuia;

6. „produs medicinal veterinar biologic” înseamnă un produs medicinal veterinar în care substanța activă este o substanță biologică;
7. „substanță biologică” înseamnă o substanță produsă sau extrasă dintr-o sursă biologică și a cărei caracterizare și determinare a calității necesită o combinație de analize fizico-chimico-biologice, precum și cunoașterea procesului de fabricație și de control al acesteia;
8. **„produs medicinal veterinar de referință” înseamnă un produs medicinal veterinar autorizat în conformitate cu articolul 44, 47, 49, 52, 53 sau 54, astfel cum se menționează la articolul 5 alineatul (1), pe baza unei cereri depuse în conformitate cu articolul 8;**
9. „produs medicinal veterinar generic” înseamnă un produs medicinal veterinar care are aceeași compoziție calitativă și cantitativă de substanțe active și aceeași formă farmaceutică ca și produsul medicinal veterinar de referință, și pentru care **a fost demonstrată** bioechivalența cu produsul medicinal veterinar de referință;
10. „produs medicinal veterinar homeopat” înseamnă un produs medicinal veterinar preparat din sușe homeopate în conformitate cu o procedură de fabricație homeopată descrisă de Farmacopeea europeană sau, în absența acesteia, de farmacopeile utilizate în mod oficial în statele membre;

11. „rezistența la antimicrobiene” înseamnă capacitatea microorganismelor de a supraviețui sau de a crește în prezența unei concentrații de agent antimicrobian care de obicei este suficientă pentru a inhiba sau a distruge microorganisme din aceeași specie;
12. ***„antimicrobian” înseamnă orice substanță cu acțiune directă asupra microorganismelor, utilizată pentru tratamentul sau prevenirea infecțiilor sau a bolilor infecțioase, care include antibiotice, antivirale, antifungice și antiprotozoare;***
13. ***„antiparazitar” înseamnă o substanță care distruge paraziți sau întrerupe dezvoltarea acestora, utilizată pentru tratamentul sau prevenirea unei infecții, infestări sau boli cauzate sau transmise de paraziți, inclusiv substanțele cu proprietăți repelente;***
14. ***„antibiotic” înseamnă orice substanță cu acțiune directă asupra bacteriilor, utilizată pentru tratamentul sau prevenirea infecțiilor sau a bolilor infecțioase;***
15. ***„metafilaxie” înseamnă administrarea unui produs medicinal unui grup de animale în urma stabilirii diagnosticului unei boli clinice pentru o parte a grupului, cu scopul tratării animalelor bolnave clinic și controlării răspândirii bolii la animalele aflate în contact apropiat și expuse riscului, care ar putea fi deja infectate subclinic;***

16. ***„profilaxie” înseamnă administrarea unui produs medicinal unui animal sau unui grup de animale înainte de apariția semnelor clinice de boală, în vederea prevenirii apariției unei boli sau a unei infecții;***
17. „studiu clinic” înseamnă un studiu care își propune să investigheze în condiții de teren, siguranța și eficacitatea unui produs medicinal veterinar, în condiții normale de creștere a animalelor sau ca parte a unei practici veterinare obișnuite, pentru a obține o autorizație de comercializare sau o modificare a unei astfel de autorizații;
18. „studiu preclinic” înseamnă un studiu care nu intră sub incidența definiției studiului clinic, care are scopul de a investiga siguranța și eficacitatea unui produs medicinal veterinar pentru a obține o autorizație de comercializare sau o modificare a unei astfel de autorizații;
19. „balanța beneficiu-risc” înseamnă o evaluare a efectelor pozitive ale produsului medicinal veterinar în relație cu următoarele riscuri legate de utilizarea acestuia:
- (a) orice risc legat de calitatea, siguranța și eficacitatea produselor medicinale veterinare în ceea ce privește sănătatea animalelor sau cea a oamenilor;
 - (b) orice risc al producerii unor efecte nedorite asupra mediului;
 - (c) orice risc legat de dezvoltarea rezistenței ■ ;

20. „denumire comună” înseamnă denumirea comună internațională recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) pentru ***o substanță*** sau, dacă nu există una, denumirea uzuală;
21. *„denumirea produsului medicinal veterinar” înseamnă fie o denumire inventată ce nu se poate confunda cu denumirea comună, fie o denumire comună sau științifică, însoțită de o marcă comercială sau de numele deținătorului autorizației de comercializare;*
22. „concentrație” înseamnă conținutul în substanțe active dintr-un produs medicinal veterinar, exprimat cantitativ pe unitate de doză, pe unitate de volum sau de masă, în funcție de forma farmaceutică;
23. „autoritate competentă” înseamnă o autoritate desemnată de un stat membru în conformitate cu ***articolul 137***;
24. „etichetă” înseamnă informațiile de pe ambalajul primar sau de pe ambalajul secundar;
25. „ambalaj primar” înseamnă recipientul sau orice altă formă de ambalaj care se află în contact direct cu produsul medicinal veterinar;
26. „ambalaj secundar” înseamnă ambalajul în care se găsește ambalajul primar;

27. „prospect” înseamnă un document referitor la un produs medicinal veterinar care conține informații pentru a se asigura utilizarea acestuia în condiții de siguranță și de eficacitate;
28. „scrisoare de acces” înseamnă un document original, semnat de proprietarul datelor sau de reprezentantul acestuia, în care se menționează că datele pot fi utilizate în beneficiul **solicitantului în relație cu** autoritățile competente, cu Agenția **Europeană pentru Medicamente instituită prin Regulamentul (CE) nr. 726/2004 (denumită în continuare „Agenția”)** sau cu Comisia, în scopurile prezentului regulament;
29. „piață limitată” înseamnă o piață pentru unul dintre următoarele tipuri de produse medicinale:
- (a) produse medicinale veterinare pentru tratamentul sau prevenirea bolilor care apar rar sau în zone geografice limitate;
 - (b) produse medicinale veterinare pentru alte specii de animale decât bovinele, ovinele **crescute pentru carne**, porcinele, găinile, câinii și pisicile;
30. „farmacovigilență” înseamnă **știința și activitățile referitoare la depistarea, evaluarea, înțelegerea și prevenirea evenimentelor adverse suspectate sau a oricăror alte probleme legate de un produs medicinal**;

31. „dosar standard al sistemului de farmacovigilență” înseamnă o descriere detaliată a sistemului de farmacovigilență utilizat de deținătorul autorizației de comercializare în legătură cu unul sau mai multe produse medicinale veterinare autorizate;
32. „control” înseamnă orice activitate efectuată de către o autoritate competentă **■** pentru verificarea conformității cu prezentul regulament;
33. „prescripție veterinară” înseamnă ***un document eliberat de un medic veterinar*** pentru un produs medicinal veterinar ***sau pentru un medicament de uz uman în vederea utilizării acestuia la animale;***
34. „perioadă de așteptare” înseamnă perioada minimă între ultima administrare a unui produs medicinal veterinar la un animal și producția de alimente de la animalul respectiv, care, în condiții normale de utilizare, este necesară pentru a se asigura că alimentele nu conțin reziduuri în cantități dăunătoare sănătății publice;
-
35. „introducere pe piață” înseamnă punerea la dispoziție pentru prima dată a unui produs medicinal veterinar pe ***întreaga piață a Uniunii sau în unul sau mai multe state membre, după caz;***

36. *„distribuție angro” înseamnă toate activitățile de obținere, deținere, furnizare sau export de produse medicinale veterinare, indiferent dacă scopul acestora este sau nu obținerea de profit, cu excepția vânzării cu amănuntul către public a produselor medicinale veterinare;*
37. *„specii acvatice” înseamnă speciile menționate la articolul 4 punctul 3 din Regulamentul (UE) 2016/429 al Parlamentului European și al Consiliului²⁷;*
38. *„animale de la care se obțin produse alimentare” înseamnă animale de la care se obțin produse alimentare astfel cum sunt definite la articolul 2 litera (b) din Regulamentul (CE) nr. 470/2009;*
39. *„variație” înseamnă o modificare a condițiilor autorizației de comercializare pentru un produs medicinal veterinar, astfel cum se menționează la articolul 36;*
40. *„publicitate pentru produse medicinale veterinare” înseamnă realizarea oricărei forme de reprezentare în legătură cu produsele medicinale veterinare pentru a promova livrarea, distribuția, vânzarea, prescrierea sau utilizarea produselor medicinale veterinare, inclusiv punerea la dispoziție de mostre și acordarea de sponsorizări;*

²⁷ *Regulamentul (UE) 2016/429 al Parlamentului European și al Consiliului din 9 martie 2016 privind bolile transmisibile ale animalelor și de modificare și de abrogare a anumitor acte din domeniul sănătății animalelor („Legea privind sănătatea animală”) (JO L 84, 31.3.2016, p. 1).*

41. *„procesul de gestionare a semnalelor” înseamnă un proces de realizare a unei supravegheri active a datelor de farmacovigilență pentru produsele medicinale veterinare pentru a analiza datele de farmacovigilență și a stabili dacă există vreo modificare a balanței beneficiu-risc a produselor medicinale veterinare în cauză, în vederea detectării riscurilor pentru sănătatea publică sau a animalelor sau pentru protecția mediului;*
42. *„risc potențial grav pentru sănătatea oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu” înseamnă o situație în care există o probabilitate semnificativ de mare ca un pericol grav, rezultat în urma utilizării unui produs medicinal veterinar, să afecteze sănătatea oamenilor sau cea a animalelor sau mediul;*
43. *„produs medicinal veterinar pentru terapii noi” înseamnă:*
- (a)un produs medicinal veterinar conceput în mod special pentru terapia genică, medicina regenerativă, ingineria tisulară, terapia cu produse sanguine, fagoterapia;*
- (b)un produs medicinal veterinar derivat din nanotehnologii; sau*
- (c)orice altă terapie care este considerată o disciplină în fază incipientă de dezvoltare în domeniul medicinei veterinare;*
44. *„unitate epidemiologică” înseamnă o unitate epidemiologică astfel cum este definită la articolul 4 punctul 39 din Regulamentul (UE) 2016/429.*

Capitolul II

Dispoziții generale și norme privind cererile pentru autorizațiile de comercializare

Secțiunea 1

Dispoziții generale

Articolul 5

Autorizațiile de comercializare

- (1) Un produs medicinal veterinar se introduce pe piață numai în cazul în care o autoritate competentă sau Comisia, după caz, a acordat o autorizație de comercializare pentru produsul respectiv, în conformitate cu articolele **44**, 47, 49, **52**, **53** sau **54**.
- (2) O autorizație de comercializare pentru un produs medicinal veterinar este valabilă pe durată nedeterminată.
- (3) Deciziile de a acorda, a respinge, a suspenda, a **revoca** sau a modifica o autorizație de comercializare se publică.

- (4) *Autorizația de comercializare a unui produs medicinal veterinar se poate acorda numai unui solicitant stabilit în Uniune. Cerința de a fi stabilit în Uniune se aplică și deținătorilor de autorizații de comercializare.*
- (5) *O autorizație de comercializare pentru un produs medicinal veterinar destinat pentru una sau mai multe specii de animale de la care se obțin produse alimentare poate fi acordată numai în cazul în care substanța activă din punct de vedere farmacologic este permisă în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009 și cu orice alt act adoptat în temeiul acestuia pentru speciile de animale în cauză.*
- (6) *În cazul produselor medicinale veterinare destinate animalelor deținute exclusiv ca animale de companie, cum sunt animalele de acvariu sau de iaz, peștii ornamentali, păsările ținute în colivii, porumbeii călători, animalele de terariu, rozătoarele mici, dihorii și iepurii, statele membre pot acorda scutiri de la dispozițiile prezentului articol, cu condiția ca produsele medicinale veterinare în cauză să se elibereze fără prescripție veterinară și ca în statul membru să fi fost luate toate măsurile necesare pentru a preveni utilizarea neautorizată a respectivelor produse medicinale veterinare la alte animale.*

Articolul 6

Depunerea cererilor de acordare a autorizațiilor de comercializare

- (1) Cererile de acordare a unor autorizații de comercializare se depun la autoritatea competentă, în cazul în care se referă la acordarea de autorizații de comercializare în conformitate cu oricare dintre următoarele proceduri:
 - (a) procedura națională prevăzută la articolele 46 ■ și 47;
 - (b) procedura descentralizată prevăzută la articolele 48 și 49;
 - (c) procedura de recunoaștere reciprocă prevăzută la articolele 51 și 52;
 - (d) *procedura de recunoaștere ulterioară prevăzută la articolul 53.***
- (2) Cererile de acordare a unor autorizații de comercializare se depun la Agenție, în cazul în care acestea se referă la acordarea unor autorizații de comercializare în conformitate cu procedura centralizată de acordare a acestora prevăzută la articolele 42-45.
- (3) Cererile menționate la alineatele (1) și (2) se depun în format electronic **și** se utilizează formatele puse la dispoziție de către Agenție.

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

Articolul 7
Regimul lingvistic

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

Secțiunea 2
Cerințele privind dosarul

Articolul 8
Datele care trebuie furnizate împreună cu cererea

- (1) O cerere de acordare a unei autorizații de comercializare conține următoarele ■ :
- (a) informațiile ■ prevăzute în anexa I;
 - (b) documentația tehnică *necesară pentru a demonstra calitatea, siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar în conformitate cu* cerințele prevăzute în anexa II;
 -
 - (c) *un rezumat al dosarului standard al sistemului de farmacovigilență.*

- (2) În cazul în care cererea se referă la un produs medicinal veterinar antimicrobian, se furnizează, în plus față de informațiile **și documentația tehnică și rezumatul dosarului** menționate la alineatul (1):
- (a) documente cu privire la riscurile directe sau indirecte pentru sănătatea publică sau a animalelor **sau pentru mediu** ale utilizării produsului medicinal veterinar antimicrobian la animale;
 - (b) informații despre măsurile de reducere a riscurilor menite să limiteze dezvoltarea posibilei rezistențe la antimicrobiene asociată utilizării produsului medicinal veterinar.
- (3) În cazul în care cererea se referă la un produs medicinal veterinar destinat **animalelor** de la care se obțin produse alimentare și care conține substanțe active din punct de vedere farmacologic care nu sunt **permise în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009 și cu orice act adoptat în temeiul acestuia**, pentru speciile de animale în cauză, pe lângă informațiile, documentația tehnică și rezumatul dosarului menționate la alineatul (1) de la prezentul articol se prezintă un document prin care se atestă că s-a depus la Agenție o cerere validă pentru stabilirea unor limite maxime de reziduuri, în conformitate cu regulamentul **menționat mai sus**.

- (4) Alineatul (3) de la prezentul articol nu se aplică produselor medicinale veterinare destinate animalelor din specia ecvină care au fost declarate ca nefiind destinate tăierii pentru consumul uman în ***documentul unic de identificare pe viață menționat la articolul 114 alineatul (1) litera (c) din Regulamentul (UE) 2016/429 și în orice alte acte adoptate în temeiul acestuia***, și ale căror substanțe active nu sunt ***permise în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009 și cu orice act adoptat în temeiul acestuia***.
- (5) În cazul în care cererea se referă la un produs medicinal veterinar care conține sau constă în organisme modificate genetic în sensul articolului 2 din Directiva 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului²⁸, cererea este însoțită, în plus față de informațiile, documentația tehnică și rezumatul dosarului menționate la alineatul (1) ***de la prezentul articol***, de:
- (a) o copie a autorizației scrise a autorităților competente pentru diseminarea deliberată în mediu a organismelor modificate genetic în scopuri de cercetare și dezvoltare, astfel cum se prevede în partea B a Directivei 2001/18/CE;

²⁸ Directiva 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 12 martie 2001 privind diseminarea deliberată în mediu a organismelor modificate genetic și de abrogare a Directivei 90/220/CEE a Consiliului (JO L 106, 17.4.2001, p. 1).

- (b) dosarul tehnic complet care conține informațiile prevăzute în anexele III și IV la Directiva 2001/18/CE;
 - (c) evaluarea riscurilor pentru mediu în conformitate cu principiile enunțate în anexa II la Directiva 2001/18/CE; și
 - (d) rezultatele tuturor investigațiilor efectuate în scopuri de cercetare și dezvoltare.
- (6) În cazul în care cererea se depune în conformitate cu procedura națională prevăzută la articolele 46 ■ și 47, solicitantul, în plus față de informațiile, documentația tehnică și rezumatul dosarului menționate la alineatul (1) ***de la prezentul articol***, prezintă o declarație care să ateste că nu a depus o cerere de acordare a unei autorizații de comercializare pentru ***același produs medicinal veterinar*** în alt stat membru ***sau în Uniune și, dacă este cazul, că nu a fost acordată o astfel de autorizație de comercializare*** în alt stat membru ***sau în Uniune***.

■

Secțiunea 3
Studiile clinice

Articolul 9
Studiile clinice

- (1) Cererea de aprobare a unui studiu clinic se depune, ***în conformitate cu dreptul intern aplicabil***, la autoritatea competentă a statului membru în care urmează să se desfășoare studiul clinic.
- (2) Aprobările studiilor clinice se acordă cu condiția ca animalele de la care se obțin produse alimentare și care sunt utilizate în studiile clinice să nu intre în lanțul alimentar ■ , cu excepția ***cazului în care autoritatea competentă a stabilit o perioadă de așteptare adecvată***.
- (3) Autoritatea competentă emite o decizie ***prin care aprobă sau respinge*** un studiu clinic în termen de 60 de zile de la primirea unei cereri ***valide***. ■
- (4) Studiile clinice se desfășoară ținându-se seama în mod corespunzător de ■ ghidurile internaționale privind bunele practici clinice, elaborate în cadrul Cooperării internaționale privind armonizarea cerințelor tehnice referitoare la înregistrarea produselor medicinale veterinare (VICH).

- (5) ***Datele rezultate din studiile*** clinice se transmit împreună cu cererea de acordare a unei autorizații de comercializare, în sensul cerinței de transmitere a documentației menționate la articolul 8 alineatul (1) litera (b).
- (6) Datele rezultate din studiile clinice efectuate în afara Uniunii pot fi luate în considerare pentru evaluarea unei cereri de acordare a unei autorizații de comercializare numai în cazul în care studiile respective au fost concepute, puse în aplicare și raportate în conformitate cu ghidurile internaționale privind bunele practici clinice, elaborate în cadrul VICH.

Secțiunea 4
Eticheta și prospectul

Articolul 10

Eticheta ambalajului primar al produselor medicinale veterinare

- (1) Ambalajul primar al unui produs medicinal veterinar conține ■ următoarele informații **și, sub rezerva articolului 11 alineatul (4), nu conține alte informații în afară de:**
- (a) denumirea produsului medicinal veterinar, urmată de concentrație și de forma farmaceutică;
 - (b) o listă cu substanțele active exprimate calitativ și cantitativ per unitate sau în funcție de forma de administrare pentru un anumit volum sau o anumită masă, folosind denumirile comune ale acestora;
 - (c) numărul seriei, precedat de cuvântul „Lot”;

- (d) numele sau denumirea sau logoul deținătorului autorizației de comercializare;
 - (e) specia sau speciile-țintă;
 - (f) data expirării, în formatul: „ll/aaaa”, precedată de abrevierea „Exp.”;
 - (g) precauții speciale pentru depozitare, dacă este cazul;
 - (h) calea de administrare; și**
 - (i) dacă este cazul, perioada de așteptare, chiar dacă această perioadă este zero;**
- (2) Informațiile menționate la alineatul (1) de la prezentul articol se prezintă cu caractere ușor lizibile și inteligibile sau  sub formă de abrevieri sau pictograme comune pe întreg teritoriul Uniunii, ***astfel cum acestea figurează pe listă în conformitate cu articolul 17 alineatul (2).***
- (3) ***Fără a aduce atingere alineatului (1), un stat membru poate decide ca, pe ambalajul primar al unui produs medicinal veterinar pus la dispoziție pe teritoriul său, să se adauge un cod de identificare la informațiile prevăzute la alineatul (1).***

Articolul 11

Eticheta ambalajului secundar al produselor medicinale veterinare

- (1) Ambalajul secundar al unui produs medicinal veterinar conține ■ exclusiv următoarele informații:
- (a) informațiile menționate la articolul 10 alineatul (1);
 - (b) conținutul în masă, volum sau număr de unități de ambalaj primar al produsului medicinal veterinar;
 - (c) o atenționare că produsul medicinal veterinar nu se lasă la îndemâna copiilor;
 - (d) o atenționare că produsul medicinal veterinar este „numai pentru uz veterinar”;
 - (e) *fără a aduce atingere articolului 14 alineatul (4), o recomandare* de a se citi prospectul;

■

(f) în cazul produselor medicinale veterinare homeopate, mențiunea „produs medicinal veterinar homeopat”;

(g) *în cazul produselor medicinale veterinare care se eliberează fără prescripție veterinară, indicația sau indicațiile;*

(h) *numărul autorizației de comercializare.*

(2) *Un stat membru poate decide ca, pe ambalajul secundar al unui produs medicinal veterinar pus la dispoziție pe teritoriul său, să se adauge un cod de identificare la informațiile prevăzute la alineatul (1). Un astfel de cod poate fi utilizat pentru a înlocui numărul autorizației de comercializare menționat la alineatul (1) litera (h).*

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

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

Articolul 12

Eticheta unităților mici de ambalaj primar ale produselor medicinale veterinare

- (1) Prin derogare de la articolul 10, unitățile ■ de ambalaj primar *care sunt prea mici pentru a include într-o formă lizibilă informațiile menționate la articolul respectiv* conțin ■ următoarele informații *și nu conțin alte informații în afară de:*
- (a) denumirea produsului medicinal veterinar;
 - (b) informațiile cantitative privind substanțele active;
 - (c) numărul seriei, precedat de cuvântul „Lot”;
 - (d) data expirării, în formatul: „ll/aaaa”, precedată de abrevierea „Exp.”.
- (2) *Unitățile de ambalaj primar menționate la alineatul (1) de la prezentul articol dispun de un ambalaj secundar care conține informațiile prevăzute la articolul 11 alineatele (1), (2) și (3).*

Articolul 13

Informații suplimentare pe ambalajul primar sau pe ambalajul secundar al produselor medicinale veterinare

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

Articolul 14

Prospectul produselor medicinale veterinare

- (1)** Deținătorul autorizației de comercializare pune la dispoziție, pentru fiecare produs medicinal veterinar, un prospect. Prospectul respectiv conține cel puțin următoarele informații:
 - (a)** numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social al deținătorului autorizației de comercializare și al producătorului și, dacă este cazul, numele reprezentantului deținătorului autorizației de comercializare;

(b) denumirea produsului medicinal veterinar, *urmată de concentrație și de forma farmaceutică*;

(c) *compoziția calitativă și cantitativă a substanței sau a substanțelor active*;

■

(d) specia sau speciile-țintă, doza pentru fiecare specie, metoda și calea de administrare și, *dacă este necesar*, recomandări privind administrarea corectă ■ ;

(e) indicații terapeutice;

(f) contraindicațiile și evenimentele adverse ■ ;

(g) *dacă este cazul*, perioada de așteptare, chiar dacă această perioadă este zero ■ ;

(h) precauții speciale pentru depozitare, dacă este cazul;

(i) informațiile esențiale pentru siguranță sau pentru protecția sănătății, inclusiv orice măsuri speciale de precauție referitoare la utilizare și orice alte *atenționări*;

(j) *informații referitoare la sistemele de colectare menționate la articolul 117 aplicabile pentru produsul medicinal veterinar în cauză*;

(k) numărul autorizației de comercializare;

■

(l) detalii de contact ale deținătorului autorizației de comercializare sau ale reprezentantului acestuia, după caz, pentru raportarea evenimentelor adverse suspectate;

(m) clasificarea produsului medicinal veterinar, astfel cum se menționează la articolul 34.

- (2) Prospectul poate include informații suplimentare privind distribuția, deținerea sau orice măsuri de precauție necesare în conformitate cu autorizația de comercializare, cu condiția ca informațiile să nu aibă caracter publicitar. Aceste informații suplimentare se prezintă în prospect separate în mod clar de informațiile menționate la alineatul (1).
- (3) Prospectul trebuie redactat și conceput pentru a fi clar și ușor ***de citit și*** de înțeles, în termeni inteligibili pentru publicul larg. ***Statele membre pot decide dacă prospectul se pune la dispoziție pe suport de hârtie sau în format electronic sau în ambele formate.***
- (4) ***Prin derogare de la articolul (1), informațiile necesare în conformitate cu prezentul articol pot, alternativ, să fie furnizate pe ambalajul produsului medicinal veterinar.***

Articolul 15

Cerințe generale privind informațiile despre produs

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

Articolul 16

Prospectul *produselor medicinale veterinare* homeopate *înregistrate*

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

- (a) denumirea științifică a sușei sau sușelor homeopate, urmată/urmate de gradul de diluție, utilizând simbolurile din Farmacopeea europeană sau, în absența acestora, simbolurile din farmacopeile utilizate în mod oficial în statele membre;
- (b) numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social ale titularului ***înregistrării*** și, dacă este cazul, ale producătorului;
- (c) modul de administrare și, dacă este cazul, calea de administrare;

■

- (d) forma farmaceutică;
- (e) precauțiile speciale pentru depozitare, dacă este cazul;
- (f) **■** specia sau speciile-țintă *și, după caz, doza pentru fiecare dintre aceste specii;*
- (g) o atenționare specială, în cazul în care este necesar pentru *produsul medicinal veterinar homeopat*;

■

- (h) numărul de înregistrare;
- (i) perioada de așteptare, dacă este cazul;
- (j) mențiunea „produs medicinal veterinar homeopat”.

■

Articolul 17

Competențe de executare în ceea ce privește prezenta secțiune

- (1) *Atunci când este necesar, Comisia stabilește, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, norme uniforme privind codul de identificare menționat la articolul 10 alineatul (3) și la articolul 11 alineatul (2). Respectivetele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).*

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

Secțiunea 5

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

Articolul 18

Produsele medicinale veterinare generice

- (1) Prin derogare de la articolul 8 alineatul (1) litera (b), ***nu este obligatoriu ca*** o cerere de acordare a unei autorizații de comercializare pentru un ***produs medicinal veterinar*** generic ***să conțină*** documentația privind siguranța și eficacitatea în cazul în care sunt îndeplinite toate condițiile următoare:
- (a) ***studiile de biodisponibilitate au demonstrat bioechivalența produsului medicinal veterinar generic cu produsul medicinal veterinar de referință sau se prezintă o justificare a motivului pentru care nu au fost efectuate astfel de studii;***
 - (b) cererea îndeplinește cerințele prevăzute în anexa ***II***;
 - (c) solicitantul ***demonstrează*** că cererea se referă la un ***produs medicinal veterinar*** generic aferent unui produs medicinal veterinar ***de referință pentru care*** perioada de protecție a documentației tehnice ■ stabilită la articolele 39 și 40 a expirat sau urmează să expire în mai puțin de doi ani ■ .

■

- (2) ■ În cazul în care substanța activă ***a unui produs medicinal veterinar generic*** constă în săruri, esteri, eteri, izomeri și amestecuri de izomeri, complecși sau derivați diferiți de substanța activă utilizată în produsul medicinal veterinar de referință, aceasta se consideră a fi aceeași substanță activă ca și cea utilizată în produsul medicinal veterinar de referință, cu excepția cazului în care diferă în mod semnificativ în ceea ce privește proprietățile privind siguranța sau eficacitatea. În cazul în care diferă în mod semnificativ în ceea ce privește astfel de proprietăți, solicitantul furnizează informații suplimentare pentru a demonstra siguranța sau eficacitatea diferitelor săruri, esteri sau derivați ai substanței active autorizate din produsul medicinal veterinar de referință.
- (3) ***În cazul în care sunt prezentate mai multe forme farmaceutice orale cu eliberare imediată ale unui produs medicinal veterinar generic, acestea sunt considerate a reprezenta aceeași formă farmaceutică.***
- (4) În cazul în care produsul medicinal veterinar de referință nu ***este*** autorizat în statul membru în care se depune cererea pentru ***produsul medicinal veterinar generic*** sau în cazul în care cererea este depusă în conformitate cu articolul 42 alineatul (4) iar produsul medicinal veterinar de referință ***este*** autorizat într-un stat membru, solicitantul indică în cererea sa statul membru în care a fost autorizat produsul medicinal veterinar de referință.

- (5) Autoritatea competentă sau Agenția, ***după caz***, poate solicita informații cu privire la produsul medicinal veterinar de referință de la autoritatea competentă a statului membru în care acesta ***este*** autorizat. Informațiile se transmit solicitantului în termen de 30 de zile de la primirea cererii.
- (6) Rezumatul caracteristicilor produsului pentru produsul medicinal veterinar generic trebuie să fie, ***în esență, similar*** cu cel al produsului medicinal veterinar de referință. Totuși, această cerință nu se aplică părților din rezumatul caracteristicilor produsului pentru produsul medicinal veterinar de referință referitoare la indicații sau forme farmaceutice care sunt încă protejate prin legislația privind brevetele la data la care este autorizat produsul medicinal veterinar generic.
- (7) O autoritate competentă sau Agenția, ***după caz***, poate cere solicitantului să furnizeze date privind siguranța referitoare la riscurile potențiale pentru mediu prezentate de produsul medicinal veterinar generic, în cazul în care autorizația de comercializare pentru produsul medicinal veterinar de referință a fost acordată înainte de ***1 octombrie 2005***.

I

Articolul 19

Produse medicinale veterinare hibride

- (1) Prin derogare de la articolul 18 alineatul (1), rezultatele studiilor preclinice sau ale studiilor clinice adecvate sunt necesare în cazul în care produsul medicinal veterinar nu îndeplinește toate caracteristicile unui produs medicinal veterinar generic pentru unul sau mai multe dintre următoarele motive:*
- (a) există modificări în ceea ce privește substanța sau substanțele active, indicațiile terapeutice, concentrația, forma farmaceutică sau calea de administrare a produsului medicinal veterinar generic față de produsul medicinal veterinar de referință;*
 - (b) studiile de biodisponibilitate nu pot fi utilizate pentru a demonstra bioechivalența cu produsul medicinal veterinar de referință; sau*
 - (c) există diferențe legate de sușele sau de procesele de fabricație între produsul medicinal veterinar biologic și produsul medicinal veterinar biologic de referință.*

- (2) *Studiile preclinice sau studiile clinice pentru un produs medicinal veterinar hibrid pot fi efectuate cu serii ale produsului medicinal veterinar de referință autorizat în Uniune sau într-o țară terță.*

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

Articolul 20

Produsele medicinale veterinare care conțin substanțe active în combinație

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

I

Articolul 21

Cererea bazată pe consimțământul informat

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

Articolul 22

Cererea bazată pe date bibliografice

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

Secțiunea 6

Autorizațiile de comercializare pentru o piață limitată și în circumstanțe excepționale

Articolul 23

Cererile pentru piețe limitate

- (1) Prin derogare de la articolul 8 alineatul (1) litera (b), **solicitantul nu are obligația de a prezenta documentația completă** privind **siguranța** sau eficacitatea, necesară în conformitate cu anexa II, în cazul în care sunt îndeplinite cumulativ următoarele condiții:
 - (a) beneficiul pentru sănătatea animalelor sau pentru sănătatea publică generat de disponibilitatea ■ pe piață a produsului medicinal veterinar depășește riscul inerent faptului că nu au fost furnizate anumite documente;
 - (b) solicitantul prezintă dovada că produsul medicinal veterinar este destinat pentru o piață limitată.
-
- (2) În cazul în care s-a acordat o autorizație de comercializare pentru un produs medicinal veterinar în conformitate cu **prezentul** articol, rezumatul caracteristicilor produsului menționează în mod clar că s-a efectuat doar o evaluare limitată a **siguranței** sau a eficacității din cauza datelor incomplete referitoare la **siguranță** sau la **eficacitate**.

Articolul 24

Valabilitatea autorizației de comercializare

pentru o piață limitată și procedura de reexaminare a acesteia

- (1) Prin derogare de la articolul 5 alineatul (2), o autorizație de comercializare pentru o piață limitată este valabilă pentru o perioadă de cinci ani.***
- (2) Înainte de expirarea perioadei de valabilitate de cinci ani menționate la alineatul (1) din prezentul articol, autorizațiile de comercializare acordate pentru o piață limitată în conformitate cu articolul 23 se reexaminează pe baza unei cereri din partea deținătorului respectivei autorizații de comercializare. Această cerere include o evaluare actualizată a raportului între beneficii și riscuri.***
- (3) Deținătorul unei autorizații de comercializare pentru o piață limitată depune o cerere de reexaminare la autoritatea competentă care a acordat autorizația sau la Agenție, după caz, cu cel puțin șase luni înainte de expirarea perioadei de valabilitate de cinci ani menționate la alineatul (1) din prezentul articol. Cererea de reexaminare se limitează la demonstrarea faptului că sunt îndeplinite în continuare condițiile menționate la articolul 23 alineatul (1).***

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

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

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

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

Articolul 25

Cererile în circumstanțe excepționale

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

Articolul 26

Condițiile autorizăției de comercializare în circumstanțe excepționale

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

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

I

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

Articolul 27

Valabilitatea autorizației de comercializare în circumstanțe excepționale

și procedura de reexaminare a acesteia

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

- (2) *Înainte de expirarea perioadei de valabilitate de un an menționate la alineatul (1) din prezentul articol, autorizațiile de comercializare acordate în conformitate cu articolele 25 și 26 se reexaminează la cererea deținătorului respectivei autorizații de comercializare. Cererea respectivă include o evaluare actualizată a raportului între beneficii și riscuri.*
- (3) *Deținătorul unei autorizații de comercializare în circumstanțe excepționale depune o cerere de reexaminare la autoritatea competentă care a acordat autorizația sau la Agenție, după caz, cu cel puțin trei luni înainte de expirarea perioadei de valabilitate de un an menționate la alineatul (1). Cererea de reexaminare demonstrează faptul că sunt menținute circumstanțele excepționale referitoare la sănătatea animalelor sau la sănătatea publică.*
- (4) *Atunci când se depune o cerere de reexaminare, autorizația de comercializare rămâne valabilă până la adoptarea unei decizii de către autoritatea competentă sau de către Comisie, după caz.*
- (5) *Autoritatea competentă sau Agenția, după caz, evaluează cererea.*
- Pe baza acestei evaluări, dacă balanța beneficiu-risc rămâne favorabilă, autoritatea competentă sau Comisia, după caz, prelungește perioada de valabilitate a autorizației de comercializare cu un an.*
- (6) *Autoritatea competentă sau Comisia, după caz, poate acorda în orice moment o autorizație de comercializare valabilă pe durată nedeterminată pentru un produs medicinal veterinar autorizat în conformitate cu articolele 25 și 26, cu condiția ca deținătorul autorizației de comercializare să furnizeze datele care lipsesc referitoare la calitate, siguranță sau eficacitate menționate la articolul 25.*

Secțiunea 7

Analizarea cererilor și **temeiul** acordării autorizațiilor de comercializare

Articolul 28

Analizarea cererilor

- (1) Autoritatea competentă sau Agenția, ***după caz***, oricăreia i-a fost adresată cererea în conformitate cu articolul 6:
 - (a) verifică dacă ***datele furnizate*** respectă cerințele prevăzute la articolul 8 ■ ;
 - (b) evaluează produsul medicinal veterinar din perspectiva documentației furnizate cu privire la calitate, siguranță și eficacitate;
 - (c) ***formulează o concluzie cu privire la balanța beneficiu-risc a produsului medicinal veterinar.***
- (2) În timpul procesului de analizare a cererilor de acordare a autorizațiilor de comercializare pentru produse medicinale veterinare care conțin sau constau în organisme modificate genetic, astfel cum se menționează la articolul 8 alineatul (5) din prezentul regulament, Agenția se consultă cu organismele instituite de Uniune sau de statele membre în conformitate cu Directiva 2001/18/CE.

Articolul 29

Cereri adresate laboratoarelor în cursul examinării cererilor

- (1) Autoritatea competentă sau Agenția, ***după caz***, care examinează cererea, poate cere unui solicitant să furnizeze laboratorului de referință al ■ Uniunii Europene, unui laborator oficial pentru controlul produselor medicinale sau unui laborator desemnat în acest scop de un stat membru, ***eșantioane care sunt necesare pentru:***
- (a) a testa produsul medicinal veterinar, materialele de start ale acestuia și, dacă este necesar, produsele intermediare sau alte materiale constitutive în scopul de a se asigura că sunt satisfăcătoare metodele de control utilizate de producător, descrise în documentele aferente cererii;
 - (b) a verifica ■ dacă, ***în cazul produselor medicinale veterinare destinate animalelor de la care se obțin produse alimentare***, metoda de analiză propusă de solicitant pentru efectuarea testelor ***de eliminare a reziduurilor*** este satisfăcătoare și adecvată pentru a detecta prezența reziduurilor, în special cele care depășesc limita maximă de reziduuri pentru substanța activă din punct de vedere farmacologic stabilită de către Comisie în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009 ***și în vederea efectuării controalelor oficiale ale animalelor și ale produselor de origine animală, în conformitate cu Regulamentul (UE) 2017/625.***

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

Articolul 30

Informații cu privire la producătorii **din țările terțe**

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

Articolul 31

Informații *suplimentare din partea* solicitantului

Autoritatea competentă sau Agenția, *după caz*, oricăreia i-a fost adresată cererea în conformitate cu articolul 6, informează solicitantul dacă documentele depuse în sprijinul cererii sunt insuficiente.

Autoritatea competentă sau Agenția, *după caz*, cere solicitantului să furnizeze *informații suplimentare* într-un termen stabilit. În acest caz, termenele prevăzute la articolele 44, 47, 49, 52 și 53 se suspendă până la *prezentarea informațiilor suplimentare*.

Articolul 32

Retragerea cererilor

- (1) Un solicitant își poate retrage cererea de acordare a unei autorizații de comercializare depusă la o autoritate competentă sau la Agenție, *după caz*, în orice moment înainte de adoptarea deciziei menționate la *articolele 44, 47, 49, 52 sau 53*.
- (2) În cazul în care un solicitant își retrage cererea de acordare *a unei* autorizații de comercializare depusă la o autoritate competentă sau la Agenție, *după caz*, înainte de finalizarea *examinării* cererii în conformitate cu articolul 28, solicitantul comunică motivele retragerii autorității competente sau Agenției, *după caz*, oricăreia i-a fost adresată cererea în conformitate cu articolul 6.

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

Articolul 33

Rezultatul evaluării

- (1) *Autoritatea competentă sau Agenția, după caz, analizând cererea în conformitate cu articolul 28, pregătește un raport de evaluare sau un aviz. În cazul unei evaluări favorabile, raportul de evaluare sau avizul respectiv include următoarele ■ :*
- (a) un rezumat al caracteristicilor produsului care conține informațiile prevăzute la articolul 35;
 - (b) detalii cu privire la orice condiții sau restricții care trebuie impuse în ceea ce privește punerea la dispoziție sau utilizarea *sigură și eficace a* produsului medicinal veterinar în cauză, inclusiv clasificarea produsului medicinal veterinar în conformitate cu articolul 34;
-
- (c) textul ■ etichetei și al prospectului *menționat la articolele 10-14.*

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

I

Articolul 34

Clasificarea produselor medicinale veterinare

- (1) ***Autoritatea competentă sau Comisia, după caz, care acordă o autorizație de comercializare astfel cum se menționează la articolul 5 alineatul (1), clasifică următoarele produse medicinale veterinare ca eliberându-se numai pe bază de prescripție veterinară:***
- (a) ***produsele medicinale veterinare care conțin stupefiante sau substanțe psihotrope sau substanțe utilizate frecvent la fabricarea ilicită a acestor stupefiante sau substanțe, inclusiv cele reglementate prin Convenția unică a Organizației Națiunilor Unite privind stupefiantele din 1961, astfel cum a fost modificată prin Protocolul din 1972, prin Convenția Organizației Națiunilor Unite privind substanțele psihotrope din 1971, prin Convenția Organizației Națiunilor Unite împotriva traficului ilicit de stupefiante și substanțe psihotrope din 1988, sau prin legislația Uniunii privind precursorii de droguri;***

- (b) produsele medicinale veterinare destinate animalelor de la care se obțin produse alimentare;
- (c) produsele medicinale veterinare antimicrobiene;
- (d) **produsele medicinale veterinare** destinate tratării proceselor patologice care necesită un diagnostic prealabil precis sau a căror utilizare poate avea efecte care împiedică sau interferează cu măsuri ulterioare diagnostice sau terapeutice;
- (e) **produsele medicinale veterinare utilizate la eutanasierea animalelor;**
- I**
- (f) produsele medicinale veterinare care conțin o substanță activă care a fost autorizată în Uniune de mai puțin de cinci ani;
- (g) **produsele medicinale veterinare imunologice;**
- (h) **fără a aduce atingere Directivei 96/22/CE a Consiliului²⁹, produsele medicinale veterinare care conțin substanțe active cu acțiune hormonală sau tireostatică sau substanțe beta-agoniste.**

²⁹

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

- (2) În pofida alineatului (1) de la prezentul articol, **autoritatea** competentă sau Comisia, **după caz**, poate clasifica un produs medicinal veterinar ca eliberându-se numai pe bază de prescripție veterinară în cazul în care **este clasificat ca stupefiant, în conformitate cu dreptul intern sau în cazul în care** rezumatul caracteristicilor produsului menționat la articolul 35 cuprinde măsuri de precauție speciale ■ .
- (3) Prin derogare de la alineatul (1), **autoritatea** competentă sau **Comisia, după caz**, poate, **cu excepția produselor medicinale veterinare menționate la alineatul (1) literele (a), (c), (e) și (h)**, să clasifice un produs medicinal veterinar ca **eliberându-se fără** o prescripție veterinară în cazul în care sunt îndeplinite cumulativ următoarele condiții:
- (a) administrarea produsului medicinal veterinar se limitează la forme farmaceutice care nu necesită cunoștințe sau calificare speciale pentru utilizarea produselor;
 - (b) produsul medicinal veterinar nu prezintă niciun risc direct sau indirect, chiar dacă este administrat în mod incorect animalului sau animalelor tratate **sau altor animale**, pentru persoana care îl administrează sau pentru mediu;

- (c) rezumatul caracteristicilor produsului aferent produsului medicinal veterinar nu conține **atenționări** privind posibile **evenimente adverse** grave care decurg din utilizarea corectă a acestuia;
- (d) nici produsul medicinal veterinar și nici orice alt produs care conține aceeași substanță activă nu au făcut anterior obiectul unei raportări frecvente privind evenimente adverse;
- (e) rezumatul caracteristicilor produsului nu menționează contraindicații privind utilizarea respectivului produs în combinație cu alte produse medicinale veterinare utilizate în mod obișnuit fără prescripție;

I

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

Articolul 35

Rezumatul caracteristicilor produsului

- (1) Rezumatul caracteristicilor produsului, menționat la articolul 33 alineatul (1) litera (a), conține următoarele informații, **în ordinea indicată mai jos:**
- (a) denumirea produsului medicinal veterinar, urmată de concentrație și de forma farmaceutică **și, dacă este cazul, o listă a denumirilor produsului medicinal veterinar autorizate în state membre diferite;**
 - (b) compoziția calitativă și cantitativă a substanței sau a substanțelor active **și compoziția calitativă a excipienților și a altor constituenți, cu menționarea denumirii comune a acestora sau a descrierii lor chimice și a compoziției lor cantitative, în cazul în care această informație este esențială pentru administrarea corespunzătoare a produsului medicinal veterinar;**
 - (c) informații clinice:
 - (i) **specia sau speciile-țintă;**

- (ii) indicații terapeutice, ***pentru fiecare specie-țintă***;
- (iii) contraindicații;
- (iv) ***atenționări*** speciale ■ ;
- (v) precauții speciale la utilizare, ***printre care, mai ales, precauții speciale pentru utilizarea sigură la specia sau speciile-țintă***, precauții speciale care trebuie luate de către persoana care administrează animalelor produsul medicinal veterinar ***și precauții speciale pentru protecția mediului***;
- (vi) frecvența și gravitatea evenimentelor adverse;
- (vii) utilizarea în timpul gestației, a lactației sau a ouatului;
- (viii) interacțiunea cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune;
- (ix) calea de administrare și ***doza***;
- (x) simptomele în caz de supradoză și, ***dacă este cazul***, procedurile de urgență și antidoturile în caz de supradoză;
- (xi) ■ restricții speciale pentru ***utilizare***;

■

(xii) condiții speciale de utilizare, inclusiv restricții privind utilizarea **produselor medicinale veterinare antimicrobiene și antiparazitare**, pentru a se limita riscul de dezvoltare a rezistenței ■ ;

(xiii) **dacă este cazul**, perioadele de așteptare, **chiar dacă aceste perioade sunt zero**;

■

(d) informații farmacologice:

(i) **Cod de clasificare anatomică, terapeutică și chimică veterinară (denumit în continuare „codul ATC vet”)**;

(ii) farmacodinamie;

(iii) farmacocinetică.

În cazul unui produs medicinal veterinar imunologic, în loc de punctele (i), (ii) și (iii), informații imunologice;

- (e) particularități farmaceutice:
 - (i) incompatibilități majore;
 - (ii) termenul de valabilitate, dacă este cazul după reconstituirea produsului medicinal sau după ce ambalajul primar a fost deschis pentru prima dată;
 - (iii) precauții speciale pentru depozitare;
 - (iv) natura și compoziția ambalajului primar;
 - (v) cerința de utilizare a sistemelor de returnare a produselor medicinale veterinare pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse și, dacă este cazul, precauții suplimentare privind eliminarea deșeurilor periculoase provenite de la produse medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse;
- (f) denumirea deținătorului autorizației de comercializare;
- (g) numărul sau numerele autorizației de comercializare;

- (h) **■** data primei autorizații *de comercializare*;
 - (i) data ultimei revizuirii a rezumatului caracteristicilor produsului;
 - (j) dacă este cazul, pentru produsele medicinale veterinare **menționate la** articolul 23 **sau 25**, mențiunea
 - (i) „autorizație de comercializare acordată pentru o piață limitată și, prin urmare, evaluare bazată pe cerințe adaptate privind documentația”; sau
 - (ii) „autorizație de comercializare acordată în circumstanțe excepționale și, prin urmare, evaluare bazată pe cerințe adaptate privind documentația”;
 - (k) **informații referitoare la sistemele de colectare menționate la articolul 117 aplicabile pentru produsul medicinal veterinar în cauză**;
 - (l) **clasificarea produsului medicinal veterinar, astfel cum se menționează la articolul 34, pentru fiecare stat membru în care este autorizat.**
- (2) În cazul produselor medicinale veterinare generice, se pot omite din rezumatul caracteristicilor produsului pentru produsul medicinal veterinar de referință părțile care se referă la indicații sau la forme farmaceutice care sunt protejate prin legislația privind brevetele într-un stat membru la data introducerii pe piață a produsului medicinal veterinar generic.

Articolul 36

Deciziile de acordare a autorizațiilor de comercializare

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

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

Articolul 37

Deciziile de respingere a autorizațiilor de comercializare

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

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

(a) *cererea nu respectă prezentul capitol;*

(b) balanța beneficiu-risc a produsului medicinal veterinar este nefavorabilă;

(c) solicitantul nu a furnizat suficiente informații cu privire la calitatea, siguranța sau eficacitatea produsului medicinal veterinar;

■

(d) *produsul medicinal veterinar* este un *produs medicinal veterinar* antimicrobian prezentat pentru a fi utilizat în scopul optimizării randamentului pentru a promova creșterea sau pentru a spori producția animalelor;

(e) perioada de așteptare *propusă* nu este suficient de lungă pentru a asigura siguranța alimentară *sau nu este justificată suficient;*

■

(f) riscul pentru sănătatea publică în cazul dezvoltării rezistenței la antimicrobiene *sau la substanțe antiparazitare* depășește beneficiile produsului medicinal veterinar pentru sănătatea animalelor;

- (g) ■ solicitantul nu a furnizat dovezi suficiente cu privire la **eficacitatea** în ceea ce privește specia sau speciile-țintă;
 - (h) compoziția calitativă sau cantitativă a produsului medicinal veterinar nu este cea declarată în cerere;
 - (i) **riscurile pentru sănătatea publică sau cea a animalelor sau pentru mediu nu sunt abordate suficient; sau**
 - (j) **substanța activă din produsul medicinal veterinar îndeplinește criteriile pentru a fi considerată drept persistentă, bioacumulativă și toxică sau foarte persistentă și foarte bioacumulativă, iar produsul medicinal veterinar este destinat pentru a fi utilizat la animalele de la care se obțin produse alimentare, cu excepția cazului în care se demonstrează că substanța activă este esențială pentru prevenirea sau controlul unui risc grav pentru sănătatea animală.**
- (3) Acordarea unei autorizații de comercializare pentru un produs medicinal veterinar antimicrobian se respinge în cazul în care substanța antimicrobiană este rezervată pentru tratamentul anumitor infecții la oameni, **astfel cum se prevede la alineatul (5).**

- (4) Comisia ***adoptă*** acte delegate în conformitate cu articolul 147 ***pentru a completa prezentul regulament prin stabilirea criteriilor*** pentru desemnarea antimicrobienele care trebuie să fie rezervate pentru tratamentul anumitor infecții la oameni, în scopul de a păstra eficacitatea ***respectivelor antimicrobiene***.
- (5) Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, desemnează antimicrobienele sau grupele de antimicrobiene rezervate pentru tratamentul anumitor infecții la oameni. Respectivetele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).
- (6) ***La adoptarea actelor menționate la alineatele (4) și (5), Comisia ia în considerare avizele științifice ale Agenției, ale EFSA și ale altor agenții relevante ale Uniunii.***

Secțiunea 8
Protecția documentației tehnice

Articolul 38
Protecția documentației tehnice

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

- (2) Protecția documentației tehnice prevăzute la alineatul (1) (denumită în continuare „protecția documentației tehnice”) se aplică, de asemenea, în statele membre în care ***produsul medicinal veterinar*** nu este autorizat sau nu mai este autorizat.
- (3) ***O*** autorizație de comercializare sau ***o*** modificare a condițiilor unei autorizații de comercializare care diferă de autorizația de comercializare acordată anterior ***aceluiași deținător al autorizației de comercializare*** doar în ceea ce privește ***specia sau speciile-țintă***, concentrațiile, formele farmaceutice, căile de administrare sau formele de prezentare este considerată ca fiind aceeași autorizație de comercializare ca și cea acordată anterior ***aceluiași deținător al autorizației de comercializare***, în scopul aplicării normelor de protecție a documentației tehnice.

Articolul 39

Perioadele de protecție a documentației tehnice

- (1) Perioada de protecție a documentației tehnice este:
- (a) 10 ani pentru produsele medicinale veterinare pentru bovine, ovine ***crescute pentru carne***, porcine, găini, câini și pisici;

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

Articolul 40

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

- (1) În cazul în care ***prima autorizație de comercializare este acordată pentru mai mult de una dintre speciile de animale menționate la articolul 39 alineatul (1) litera (a) sau (b)*** sau se aprobă, în conformitate cu articolul 67, o modificare de extindere a autorizației de comercializare la o altă specie prevăzută la articolul 39 alineatul (1) litera (a) sau (b), perioada de protecție prevăzută la articolul 39 se prelungește cu un an pentru fiecare specie-țintă suplimentară, cu condiția ca, ***în cazul unei modificări, cererea să fi fost depusă*** cu cel puțin trei ani înainte de expirarea perioadei de protecție prevăzute la articolul 39 alineatul (1) litera (a) sau (b).
- (2) În cazul în care ***prima autorizație de comercializare este acordată pentru mai mult de una dintre speciile de animale menționate la articolul 39 alineatul (1) litera (d) sau***, în conformitate cu articolul 67, se aprobă o modificare de extindere a autorizației de comercializare la o altă specie de animale care nu este menționată la articolul 39 alineatul (1) litera (a), perioada de protecție prevăzută la articolul 39 se prelungește cu patru ani, ***cu condiția ca, în cazul unei modificări, cererea să fi fost depusă cu cel puțin trei ani înainte de expirarea perioadei de protecție prevăzute la articolul 39 alineatul (1) litera (d).***

- (3) Perioada de protecție a documentației tehnice **prevăzută la articolul 39** aferentă primei autorizații de comercializare, prelungită cu orice perioade suplimentare de protecție ca urmare a oricăror modificări sau noi autorizații care aparțin aceleiași autorizații de comercializare, ■ nu depășește 18 ani.
- (4) În cazul în care un solicitant al unei autorizații de comercializare pentru un produs medicinal veterinar sau al unei modificări a condițiilor **unei autorizații** de comercializare depune, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009, o cerere pentru stabilirea unei limite maxime de reziduuri, împreună cu **testele de siguranță, testele privind reziduurile și cu** studiile **preclinice și** clinice efectuate în cursul procedurii de cerere, alți solicitanți nu **pot invoca rezultatele testelor și studiilor** respective timp de cinci ani de la acordarea autorizației de comercializare pentru care acestea au fost efectuate. **Interdicția privind utilizarea acestor rezultate nu se aplică în situația** în care ceilalți solicitanți au obținut o **scrisoare** de acces cu privire la **testele și** studiile respective.

(5) Rezultatele testelor preclinice sau ale studiilor clinice beneficiază de o protecție de patru ani în cazul în care Agenția sau autoritățile competente menționate la articolul 66 apreciază că o variație a condițiilor autorizăției de comercializare, aprobată în conformitate cu articolul 65, care implică o modificare privind forma farmaceutică, calea de administrare sau doza, a demonstrat:

(a) o reducere a rezistenței la antimicrobiene sau substanțe antiparazitare; sau

(b) o îmbunătățire a balanței beneficiu-risc a produsului medicinal veterinar.

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

Articolul 41

Drepturile decurgând din brevete

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

Capitolul III
Procedurile *privind autorizațiile* de comercializare

Secțiunea 1

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

Articolul 42

Domeniul de aplicare al procedurii centralizate de acordare a unei autorizații de comercializare

- (1) ***Autorizațiile*** de comercializare acordate prin procedură centralizată ■ sunt valabile în întreaga Uniune.
- (2) Procedura centralizată de acordare a unei autorizații de comercializare se aplică în privința următoarelor produse medicinale veterinare:
 - (a) produsele medicinale veterinare realizate cu ajutorul unuia dintre următoarele procese biotehnologice:
 - (i) tehnologia ADN-ului recombinant;
 - (ii) expresia controlată a codificării genelor pentru proteine biologic active în procariote și eucariote inclusiv celule transformate de mamifere;
 - (iii) metode pe bază de hibridomi și de anticorpi monoclonali;

- (b) produse medicinale veterinare destinate în principal utilizării în scopul optimizării randamentului pentru a promova creșterea sau pentru a spori producția animalelor;
- (c) produsele medicinale veterinare care conțin o substanță activă care nu a fost autorizată ca produs medicinal veterinar în Uniune la data depunerii cererii;
- (d) produsele medicinale veterinare biologice care conțin sau constau în țesuturi sau celule alogene obținute prin inginerie genetică;

(e) produse medicinale veterinare pentru terapiile noi.

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

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

I

Articolul 43

Cererea de acordare a unei autorizații de comercializare prin procedură centralizată

- (1) **Cererea** de acordare a unei autorizații de comercializare prin procedură centralizată **se depune** la Agenție. Cererea este însoțită de taxa datorată Agenției pentru analiza cererii.
- (2) Cererea de acordare a unei autorizații de comercializare prin procedură centralizată pentru **un produs medicinal veterinar** precizează o singură denumire pentru produsul medicinal veterinar care urmează să fie utilizată în întreaga Uniune.

■

Articolul 44

Procedura de acordare a unei autorizații de comercializare prin procedură centralizată

■

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

- (2) Agenția acordă avizul menționat la alineatul (1) în termen de 210 de zile de la primirea unei cereri valabile. În mod excepțional, în cazul în care sunt necesare anumite competențe de specialitate, termenul poate fi prelungit cu cel mult 90 de zile.
- (3) Atunci când se depune o cerere de acordare a unei autorizații de comercializare cu privire la produse medicinale veterinare de interes major, în special din punct de vedere al sănătății animalelor și al inovației terapeutice, solicitantul poate solicita să se aplice o procedură de evaluare accelerată. O astfel de cerere se motivează temeinic. În cazul în care Agenția acceptă cererea, termenul de 210 zile se reduce la 150 de zile.
- (4) Agenția transmite solicitantului avizul. În termen de 15 zile de la primirea avizului, solicitantul poate să solicite Agenției, prin notificare scrisă, reexaminarea avizului. În acest caz, se aplică articolul 45.
- (5) ***În cazul în care solicitantul nu a formulat notificarea scrisă în conformitate cu alineatul (4), Agenția transmite avizul său Comisiei, fără întârzieri nejustificate.***

- (6) Comisia poate solicita clarificări din partea Agenției în ceea ce privește conținutul avizului, caz în care Agenția furnizează un răspuns la această solicitare în termen de 90 de zile.
- (7) ***Solicitantul depune la Agenție traducerile necesare ale rezumatului caracteristicilor produsului, ale prospectului și ale etichetei în conformitate cu articolul 7, în termenul stabilit de Agenție, dar cel târziu la data la care proiectul de decizie se transmite autorităților competente, în conformitate cu alineatul (8) din prezentul articol.***
- (8) În termen de 15 zile de la primirea avizului Agenției, Comisia elaborează un proiect al deciziei care urmează să fie adoptată cu privire la cerere. În cazul în care în proiectul de decizie se are în vedere acordarea autorizației de comercializare, acesta include ***avizul Agenției elaborat în conformitate cu alineatul (1).*** În cazul în care proiectul de decizie nu este în concordanță cu avizul Agenției, Comisia anexează o explicație detaliată a motivelor care stau la baza diferențelor. Comisia transmite proiectul de decizie ***autorităților competente ale*** statelor membre și solicitantului.

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

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

Articolul 45

Reexaminarea avizului Agenției

- (1) În cazul în care solicitantul solicită reexaminarea avizului Agenției în conformitate cu articolul 44 alineatul (4), acesta transmite Agenției motivele detaliate ale acestei cereri în termen de 60 de zile de la primirea avizului.
- (2) În termen de **90** de zile de la primirea motivelor **detaiate** ale cererii, Agenția își reexaminează avizul. **Concluziile la care s-a ajuns, precum și motivele care au stat la baza concluziilor respective** se anexează la avizul său **și fac parte integrantă din acesta**.
- (3) În termen de 15 zile de la **reexaminarea** avizului **său**, Agenția transmite avizul Comisiei și solicitantului.
- (4) **În urma procedurii prevăzute la alineatul (3) din prezentul articol, se aplică articolul 44 alineatele (6)-(10).**

Secțiunea 2

Autorizațiile de comercializare valabile într-un singur stat membru (denumite în continuare „autorizații de comercializare acordate prin procedură națională”)

Articolul 46

Domeniul de aplicare al autorizației de comercializare acordate prin procedură națională

- (1) Cererea de acordare a unei autorizații de comercializare prin procedură națională se prezintă autorității competente din statul membru pentru care se solicită autorizația. Autoritatea competentă acordă autorizația de comercializare în conformitate cu prezenta secțiune și cu dispozițiile naționale aplicabile. O autorizație de comercializare acordată prin procedură națională este valabilă **numai** în statul membru **al autorității competente** care a acordat-o.
- (2) Autorizațiile de comercializare **nu** se acordă prin procedură națională **■** pentru produsele medicinale veterinare care **intră** sub incidența articolului 42 alineatul (2) **sau pentru care a fost acordată o autorizație de comercializare prin procedură națională sau pentru care o cerere de acordare a unei autorizații de comercializare prin procedură națională este în curs de a fi analizată în alt stat membru la data cererii.**

■

Articolul 47

Procedura națională de acordare a unei autorizații de comercializare

- (1) Procedura națională de acordare *sau de respingere a* unei autorizații de comercializare pentru un produs medicinal veterinar se finalizează în termen de maximum 210 zile de la depunerea unei cereri *valide*.
- (2) *Autoritatea competentă elaborează un raport de evaluare care conține informațiile menționate la articolul 33.*
- (3) Autoritatea competentă pune raportul de evaluare la dispoziția publicului, după eliminarea tuturor informațiilor comerciale confidențiale.

Secțiunea 3

Autorizațiile de comercializare valabile în mai multe state membre (denumite în continuare „autorizații de comercializare acordate prin procedură descentralizată”)

Articolul 48

Domeniul de aplicare al autorizației de comercializare acordate prin procedură descentralizată

- (1) Autorizațiile de comercializare se acordă prin procedură descentralizată de către autoritățile competente ***din statele membre în care solicitantul dorește să obțină o autorizație de comercializare (denumite în continuare „statele membre vizate”)*** în conformitate cu prezenta secțiune. Astfel de autorizații de comercializare acordate prin procedură descentralizată sunt valabile în statele membre ***vizate***.
- (2) Autorizațiile de comercializare ***nu se acordă*** prin procedură descentralizată pentru produsele medicinale veterinare pentru care ***s-a acordat o autorizație*** de comercializare prin procedură națională ***sau pentru care o cerere de acordare a unei autorizații de comercializare este în curs de a fi analizată*** la data depunerii cererii de acordare a unei autorizații de comercializare prin procedură descentralizată ***sau*** pentru cele care ***intră*** sub incidența articolului 42 alineatul (2).

Articolul 49

Procedura descentralizată de acordare a unei autorizații de comercializare

- (1) ***Cererea de acordare a unei autorizații de comercializare prin procedură descentralizată se depune la autoritatea competentă din statul membru ales de către solicitant pentru a pregăti un raport de evaluare și a acționa în conformitate cu prezenta secțiune*** (denumit în continuare „stat membru de referință”) ***și la autoritățile competente din celelalte state membre vizate.***
- (2) Cererea menționează statele membre ■ vizate.
- (3) ***În cazul în care solicitantul menționează faptul că unul sau mai multe dintre statele membre vizate nu mai sunt considerate ca atare, autoritățile competente din statele membre respective pun la dispoziția autorității competente din statul membru de referință și a autorităților competente din celelalte state membre vizate orice informație pe care o consideră relevantă cu privire la retragerea cererii.***
- (4) În termen de 120 de zile de la primirea unei cereri valide, ***autoritatea competentă din statul membru de referință pregătește un raport de evaluare care conține informațiile menționate la articolul 33 și îl transmite autorităților competente din statele membre vizate și solicitantului.***

- (5) În termen de 90 de zile de la primirea **raportului de evaluare menționat** la alineatul (4), **autoritățile competente din statele membre vizate** examinează raportul de evaluare și **informează** autoritatea competentă din statul membru de referință dacă au obiecții sau nu cu privire la acesta **pe motiv că produsul medicinal veterinar ar prezenta un potențial risc grav pentru sănătatea oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu. Autoritatea competentă din statul membru de referință transmite autorităților competente din statele membre vizate și solicitantului raportul de evaluare care rezultă din această examinare.**
- (6) **La solicitarea autorității competente din statul membru de referință sau a unei autorități competente din orice stat membru vizat, grupul de coordonare se întrunește pentru a examina raportul de evaluare în termenul menționat la alineatul (5).**
- (7) În cazul în care **raportul de evaluare este favorabil și dacă nicio autoritate competentă nu a informat autoritatea competentă din statul membru de referință cu privire la o obiecție la raport, astfel cum se menționează la alineatul (5), autoritatea competentă din statul membru de referință** constată că există un acord, încheie procedura și, **fără întârzieri nejustificate, informează solicitantul și autoritățile competente din toate statele membre. Autoritățile competente din statele membre vizate acordă o autorizație de comercializare în conformitate cu raportul de evaluare, în termen de 30 de zile de la primirea atât a informațiilor privind acordul de la autoritatea competentă din statul membru de referință, cât și a traducerilor complete ale rezumatului caracteristicilor produsului, etichetei și prospectului de la solicitant.**

- (8) *În cazul în care raportul de evaluare este nefavorabil și dacă niciuna dintre autoritățile competente din statele membre vizate nu a informat autoritatea competentă din statul membru de referință cu privire la o obiecție la raport, astfel cum se prevede la alineatul (5), autoritatea competentă din statul membru de referință ia act de respingerea cererii de acordare a autorizației de comercializare, încheie procedura și, fără întârzieri nejustificate, informează solicitantul și autoritățile competente din toate statele membre.*
- (9) *În cazul în care o autoritate competentă dintr-un stat membru vizat informează autoritatea competentă din statul membru de referință cu privire la o obiecție împotriva raportului de evaluare în conformitate cu alineatul (5) din prezentul articol, se aplică procedura menționată la articolul 54.*
- (10) *În cazul în care, în orice stadiu al procedurii descentralizate privind autorizația de comercializare, **autoritatea competentă dintr-un** stat membru vizat invocă motivele menționate la articolul 110 alineatul (1) pentru interzicerea produsului medicinal veterinar, **respectivul stat membru** nu mai este considerat stat membru vizat. ■*
- (11) ***Autoritatea competentă din statul membru de referință pune** raportul de evaluare la dispoziția publicului, după eliminarea tuturor informațiilor comerciale confidențiale.*

Articolul 50

Cererea solicitantului de reexaminare a raportului de evaluare

- (1) În termen de 15 zile de la primirea raportului de evaluare menționat la articolul 49 alineatul (5), solicitantul poate să solicite autorității competente din statul membru de referință, prin notificare scrisă, reexaminarea raportului de evaluare. În acest caz, solicitantul transmite autorității competente din statul membru de referință motivele detaliate ale cererii în termen de 60 zile de la primirea respectivului raport de evaluare. Autoritatea competentă din statul membru de referință transmite grupului de coordonare, fără întârziere, cererea respectivă și motivele detaliate.*
- (2) În termen de 60 de zile de la primirea motivelor detaliate ale cererii de reexaminare a raportului de evaluare, grupul de coordonare reexaminează raportul de evaluare. Concluziile grupului de coordonare, precum și motivele care au stat la baza acestor concluzii se anexează la raportul de evaluare și fac parte integrantă din acesta.*
- (3) În termen de 15 zile de la reexaminarea raportului de evaluare, autoritatea competentă din statul membru de referință transmite solicitantului raportul de evaluare.*
- (4) În urma procedurii prevăzute la alineatul (3) din prezentul articol, se aplică articolul 49 alineatele (7), (8), (10) și (11).*

Secțiunea 4

Recunoașterea reciprocă a autorizațiilor de comercializare acordate prin procedură națională

Articolul 51

Domeniul de aplicare al recunoașterii reciproce a **autorizațiilor** de comercializare acordate prin procedură națională

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

Articolul 52

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

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

- (3) Trebuie să treacă minimum șase luni între decizia de acordare a **autorizației** de comercializare prin procedură națională și depunerea cererii de recunoaștere reciprocă a **respectivei autorizații** naționale de comercializare.
- (4) ***În cazul în care solicitantul menționează că unul sau mai multe dintre statele membre vizate nu mai trebuie considerate ca atare, autoritățile competente din statele membre respective pun la dispoziția autorității competente din statul membru de referință și a autorităților competente din celelalte state membre vizate orice informație pe care o consideră relevantă în legătură cu retragerea cererii.***

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

- (6) În termen de 90 de zile de la primirea *raportului de evaluare actualizat menționat la alineatul (5)*, *autoritățile competente din statele membre vizate* examinează raportul de evaluare ■ și informează *autoritatea competentă din* statul membru de referință dacă au obiecții sau nu cu privire la *acesta pe motiv că acest produs medicinal veterinar ar prezenta un potențial risc grav pentru sănătatea oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu. Autoritatea competentă din statul membru de referință transmite autorităților competente din statele membre vizate și solicitantului raportul de evaluare care rezultă din această examinare.*
- (7) *La solicitarea autorității competente din statul membru de referință sau a unei autorități competente din orice stat membru vizat, grupul de coordonare se întrunește pentru a examina raportul de evaluare actualizat în termenul menționat la alineatul (6).*

- (8) *În cazul în care nicio autoritate competentă din niciun stat membru vizat nu a informat autoritatea competentă din statul membru de referință cu privire la o obiecție la raportul de evaluare actualizat, astfel cum se menționează la alineatul (6), autoritatea competentă din statul membru de referință constată că există un acord, încheie procedura și, fără întârzieri nejustificate, informează solicitantul și autoritățile competente din toate statele membre. Autoritățile competente din statele membre vizate acordă o autorizație de comercializare în conformitate cu raportul de evaluare actualizat, în termen de 30 de zile de la primirea atât a informațiilor privind acordul de la autoritatea competentă din statul membru de referință, cât și a traducerilor complete ale rezumatului caracteristicilor produsului, etichetei și prospectului de la solicitant.*
- (9) *În cazul în care o autoritate competentă dintr-un stat membru vizat informează autoritatea competentă din statul membru de referință cu privire la o obiecție la raportul de evaluare actualizat, în conformitate cu alineatul (6) din prezentul articol, se aplică procedura menționată la articolul 54.*

- (10) În cazul în care, în orice stadiu al procedurii de recunoaștere reciprocă, **autoritatea competentă dintr-un** stat membru vizat invocă motivele menționate la articolul 110 alineatul (1) pentru interzicerea produsului medicinal veterinar, **respectivul stat membru** nu mai este considerat stat membru **vizat**. ■
- (11) **Autoritatea competentă din statul membru de referință** pune raportul de evaluare la dispoziția publicului, după eliminarea tuturor informațiilor comerciale confidențiale.

Secțiunea 5

Recunoașterea ulterioară a autorizațiilor de comercializare acordate prin procedura de recunoaștere reciprocă și prin procedura descentralizată

Articolul 53

Recunoașterea ulterioară a autorizațiilor de comercializare

de către alte state membre vizate

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

- (b) *informații cu privire la modificările introduse de la acordarea autorizației de comercializare prin procedura descentralizată prevăzută la articolul 49 alineatul (7) sau prin procedura de recunoaștere reciprocă prevăzută la articolul 52 alineatul (8);*
- (c) *un raport de sinteză privind datele de farmacovigilență.*
- (2) *Autoritatea competentă din statul membru de referință menționată la articolul 49 sau articolul 52, după caz, transmite, în termen de 60 de zile, autorităților competente din alte state membre vizate decizia de acordare a autorizației de comercializare, precum și orice modificări la aceasta și, în același termen, pregătește și transmite un raport de evaluare actualizat privind autorizația respectivă de comercializare și modificările respective, după caz, și îl informează pe solicitant în consecință.*
- (3) *Autoritatea competentă din fiecare stat membru vizat suplimentar acordă o autorizație de comercializare în conformitate cu raportul de evaluare actualizat menționat la alineatul (2), în termen de 60 de zile de la primirea atât a datelor și a informațiilor menționate la alineatul (1), cât și a traducerilor complete ale rezumatului caracteristicilor produsului, etichetei și prospectului.*

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

I

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

- (6) *Autoritatea competentă din statul membru de referință oferă solicitantului posibilitatea să își prezinte, oral sau în scris, punctul de vedere cu privire la obiecțiile ridicate de autoritatea competentă din statul membru suplimentar vizat.*
- (7) *În cazul în care, în urma măsurilor luate de către autoritatea competentă din statul membru de referință, se ajunge la un acord între autoritățile competente din statul membru de referință și din statele membre care au acordat deja o autorizație de comercializare și autoritățile competente din celelalte state membre suplimentare vizate, autoritățile competente din statele membre suplimentare vizate acordă o autorizație de comercializare în conformitate cu alineatul (3).*
- (8) *În cazul în care autoritatea competentă din statul membru de referință nu a fost în măsură să ajungă la un acord cu autoritățile competente din statele membre vizate și cu cele din statele membre suplimentare vizate, cel mai târziu în termen de 60 de zile de la data la care au fost ridicate obiecțiile menționate la alineatul (4) din prezentul articol, aceasta trimite grupului de coordonare cererea, împreună cu raportul de evaluare actualizat menționat la alineatul (2) din prezentul articol și cu obiecțiile autorităților competente din statele membre suplimentare vizate, în conformitate cu procedura de revizuire prevăzută la articolul 54.*

Secțiunea 6

Procedura de revizuire

Articolul 54

Procedura de revizuire ■

- (1) În cazul în care *autoritatea competentă dintr-un* stat membru *vizat* formulează, în conformitate cu *articolul 49 alineatul (5), articolul 52 alineatul (6), articolul 53 alineatul (8) sau articolul 66 alineatul (8)*, o *obiecție astfel cum se menționează la articolele respective* cu privire la raportul de evaluare *sau la raportul de evaluare actualizat*, aceasta *transmite fără întârziere* o declarație detaliată a motivelor *care justifică o astfel de obiecție autorității competente din* statul membru de referință, *autorităților competente din statele membre vizate și solicitantului sau deținătorului autorizației de comercializare. Autoritatea competentă din statul membru de referință transmite fără întârziere* punctele de dezacord ■ grupului de coordonare.
- (2) *În termen de 90 de zile de la primirea obiecției, autoritatea competentă din statul membru de referință ia toate măsurile necesare pentru a se ajunge la un acord referitor la obiecția formulată.*

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

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

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

- (6) *În cazul în care nu se poate ajunge la un acord prin consens între autoritățile competente menționate la articolul 49 alineatul (1), la articolul 52 alineatul (1), la articolul 53 alineatul (1) și la articolul 66 alineatul (1), grupul de coordonare prezintă Comisiei raportul de evaluare menționat la articolul 49 alineatul (5), articolul 52 alineatul (6), articolul 53 alineatul (2) și, respectiv, articolul 66 alineatul (3), împreună cu informațiile privind punctele de dezacord, în cel mult 90 de zile de la data la care a fost formulată obiecția menționată la alineatul (1) din prezentul articol.*
- (7) *În termen de 30 de zile de la primirea raportului și a informațiilor menționate la alineatul (6), Comisia întocmește un proiect al deciziei care urmează să fie adoptată cu privire la cerere. Comisia transmite proiectul de decizie autorităților competente și solicitantului sau deținătorului autorizației de comercializare.*
- (8) *Comisia poate cere clarificări din partea autorităților competente sau a Agenției. Termenul prevăzut la alineatul (7) se suspendă până la prezentarea clarificărilor.*
- (9) *În scopul procedurii de repartizare a sarcinilor în ceea ce privește modificările care necesită evaluare în conformitate cu articolul 66, trimiterile din prezentul articol la o autoritate competentă din statul membru de referință trebuie înțelese ca trimiteri la o autoritate competentă convenită în conformitate cu articolul 65 alineatul (3), iar trimiterile la statele membre vizate ca trimiteri la statele membre relevante.*

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

I

Capitolul IV

Măsuri ulterioare acordării autorizației de comercializare

Secțiunea 1

Baza de date a Uniunii privind produsele

Articolul 55

Baza de date a Uniunii cuprinzând produsele medicinale veterinare

- (1) Agenția înființează și, **în colaborare cu statele membre**, menține o bază de date a Uniunii cuprinzând produsele medicinale veterinare (denumită în continuare „baza de date de produse”).
- (2) Baza de date de produse conține **cel puțin următoarele** informații **■** :
 - (a) **pentru** produsele medicinale veterinare autorizate în Uniune de către Comisie și de către autoritățile competente:
 - (i) **denumirea produsului medicinal veterinar;**
 - (ii) **substanța sau substanțele active și concentrație produsului medicinal veterinar;**
 - (iii) rezumatul caracteristicilor produsului;
 - (iv) prospectul;
 - (v) **raportul de evaluare;**
 - (vi) lista locurilor de fabricație ale produsului medicinal veterinar; **și**
 - (vii) **data introducerii pe piață a produsului medicinal veterinar într-un stat membru;**

- (b) *pentru* produsele medicinale veterinare homeopate înregistrate în Uniune *în conformitate cu capitolul V* de către autoritățile competente:
- (i) *denumirea* produsului medicinal veterinar *homeopat înregistrat*;
 - (ii) prospectul; și
 - (iii) listele locurilor de fabricație a produsului medicinal veterinar *homeopat înregistrat*;
- (c) produsele medicinale veterinare care pot fi utilizate într-un stat membru în conformitate cu *articolul 5 alineatul (6)*;
- (d) *volumul anual al vânzărilor și informații privind disponibilitatea pentru fiecare produs medicinal veterinar.*

I

- (3) *Comisia adoptă, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, măsurile necesare și modalitățile practice cu privire la:*
- (a) *specificațiile tehnice privind baza de date de produse, inclusiv mecanismul de schimb electronic de date pentru schimbul cu sistemele naționale existente și formatul pentru depunerea electronică;*

- (b) modalitățile practice de funcționare a bazei de date de produse, în special pentru a asigura protecția informațiilor comerciale confidențiale și securitatea schimbului de informații;*
- (c) specificațiile detaliate ale informațiilor care trebuie incluse, actualizate și partajate în baza de date de produse și persoanele responsabile în acest sens;*
- (d) procedurile pentru situații de urgență care să fie aplicate în caz de indisponibilitate a oricăreia dintre funcționalitățile bazei de date de produse;*
- (e) dacă este necesar, datele care trebuie incluse în baza de date de produse în plus față de informațiile menționate la alineatul (2) din prezentul articol.*

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

I

Articolul 56

Accesul la baza de date de produse

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

Secțiunea 2

Colectarea datelor de către statele membre și responsabilitățile deținătorilor autorizațiilor de comercializare



Articolul 57

Colectarea datelor privind ***produsele medicinale veterinare antimicrobiene utilizate la animale***

- (1) Statele membre colectează date relevante și comparabile privind volumul **■** ***și utilizarea produselor medicinale antimicrobiene la animale, pentru a permite în special evaluarea directă sau indirectă a utilizării unor astfel de produse la animalele de la care se obțin produse alimentare, la nivel de fermă, în conformitate cu prezentul articol și în termenele stabilite la alineatul (5).***
- (2) Statele membre transmit Agenției date ***colectate*** privind volumul vânzărilor și utilizarea ***pe specii de animale și pe tipuri de produse medicinale antimicrobiene utilizate la animale, în conformitate cu alineatul (5) și în termenele menționate în respectivul alineat.***
Agenția ***cooperează cu statele membre și cu alte agenții ale Uniunii pentru a analiza aceste date și publică un raport anual. Agenția ia în considerare aceste date atunci când adoptă orice ghiduri și recomandări relevante.***

- (3) Comisia **adoptă** acte delegate în conformitate cu articolul 147 **pentru a completa prezentul articol stabilind cerințe privind:**
- (a) **tipurile de produse medicinale antimicrobiene utilizate la animale pentru care se colectează date;**
 - (b) **măsurile de asigurare a calității pe care statele membre și Agenția trebuie să le pună în aplicare pentru a asigura calitatea și comparabilitatea datelor; și**
 - (c) **normele privind metodele de colectare a datelor referitoare la utilizarea produselor medicinale antimicrobiene utilizate la animale și metoda de transfer a acestor date către Agenție.**
- (4) Comisia **stabilește**, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, formatul ■ privind datele care trebuie colectate în conformitate cu prezentul articol. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).
- (5) **Statele membre sunt autorizate să aplice o abordare graduală etapizată în ceea ce privește obligațiile prevăzute în prezentul articol, astfel încât:**
- (a) **în termen de doi ani de la ... [data aplicării prezentului regulament], datele să fie colectate cel puțin pentru speciile și categoriile incluse în Decizia 2013/652/UE³⁰ de punere în aplicare a Comisiei, în versiunea sa din ... [data adoptării prezentului regulament];**

³⁰ **Decizia de punere în aplicare 2013/652/UE a Comisiei din 12 noiembrie 2013 privind monitorizarea și raportarea rezistenței la antimicrobiene a bacteriilor zoonotice și comensale (JO L 303, 14.11.2013, p. 26).**

- (b) în termen de cinci ani de la ... [data aplicării prezentului regulament], datele să fie colectate pentru toate speciile de animale de la care se obțin produse alimentare;*
 - (c) în termen de opt ani de la ... [data aplicării prezentului regulament], datele să fie colectate pentru celelalte animale care sunt crescute sau deținute.*
- (6) Nicio dispoziție la litera (c) de la alineatul (5) nu se interpretează ca incluzând obligația de a colecta date de la persoanele fizice care dețin animale de companie.*

Articolul 58

Responsabilitățile deținătorilor autorizațiilor de comercializare

- (1) Deținătorul autorizației de comercializare este responsabil pentru produsele medicinale veterinare pe care le introduce pe piață. Desemnarea unui reprezentant nu îl exonerează pe deținătorul autorizației de comercializare de răspunderea sa juridică.*
- (2) Deținătorul autorizației de comercializare asigură aprovizionarea adecvată și continuă cu produsele medicinale veterinare, în limitele responsabilităților sale.*

- (3) *După acordarea unei autorizații de comercializare, deținătorul autorizației de comercializare ia în considerare* progresele științifice și tehnice în ceea ce privește *metodele* de fabricație și **■** de control menționate în cererea pentru respectiva autorizație de comercializare, *și introduce* orice modificare necesară pentru a permite ca produsul medicinal veterinar să fie fabricat și **controlat** prin utilizarea unor metode științifice general acceptate. Introducerea unor astfel de modificări este supusă procedurilor menționate în secțiunea 3 din prezentul capitol.
- (4) *Deținătorul autorizației de comercializare se asigură că rezumatul caracteristicilor produsului, prospectul și eticheta sunt actualizate în funcție de cunoștințele științifice actuale.*
- (5) *Deținătorul autorizației de comercializare nu introduce produse medicinale veterinare generice și produse medicinale veterinare hibride pe piața Uniunii până la expirarea perioadei de protecție a documentației tehnice pentru produsul medicinal veterinar de referință, astfel cum se prevede la articolele 39 și 40.*

- (6) **Deținătorul autorizației de comercializare înregistrează în baza de date a produselor datele la care produsele medicinale veterinare autorizate sunt introduse pe piață, informațiile privind disponibilitatea fiecărui produs medicinal veterinar în fiecare stat membru în cauză și, după caz, data oricărei suspendări sau revocări a autorizațiilor de comercializare în cauză.**
- (7) **La cererea autorităților competente, deținătorul autorizației de comercializare pune la dispoziția acestora cantități suficiente de probe pentru a permite efectuarea de controale privind produsele medicinale veterinare introduse pe piața Uniunii.**
- (8) La cererea unei autorități competente, deținătorul autorizației de comercializare asigură expertiza tehnică pentru a facilita punerea în aplicare a metodei de analiză pentru detectarea reziduurilor de produse medicinale veterinare în laboratorul ■ de referință al Uniunii Europene desemnat în temeiul Regulamentului (UE) 2017/625.
- (9) **La cererea unei autorități competente sau a Agenției, deținătorul autorizației de comercializare transmite, în termenul stabilit în cererea respectivă, date care demonstrează că balanța beneficiu-risc rămâne favorabilă.**

- (10) Deținătorul autorizației de comercializare informează fără întârziere autoritatea competentă ***care a acordat autorizația de comercializare*** sau Comisia, ***după caz***, cu privire la orice interdicție sau restricție impusă de către o autoritate competentă ***sau de către o autoritate a unei țări terțe***, și cu privire la orice alte informații noi care ar putea influența evaluarea beneficiilor și a riscurilor produsului medicinal veterinar în cauză, ***inclusiv cu privire la cele care rezultă din procesul de gestionare a semnalelor desfășurat în conformitate cu articolul 81.***
- (11) ■ Deținătorul autorizației de comercializare pune la dispoziția autorității competente, a Comisiei sau a Agenției, ***după caz, în termenul stabilit***, toate datele aflate în posesia sa referitoare la volumul de vânzări ***al produsului medicinal veterinar în cauză.***
- (12) ***Deținătorul autorizației de comercializare înregistrează în baza de date a produselor volumul anual de vânzări pentru fiecare dintre produsele sale medicinale veterinare.***
- (13) ***Deținătorul autorizației de comercializare informează fără întârziere autoritatea competentă care a acordat autorizația de comercializare sau Comisia, după caz, cu privire la orice măsură pe care deținătorul intenționează să o ia pentru a înceta comercializarea unui produs medicinal veterinar, înainte de a întreprinde o astfel de acțiune, împreună cu motivele pentru o astfel de măsură.***

Articolul 59

Întreprinderile mici și mijlocii

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

Secțiunea 3

Modificarea condițiilor autorizațiilor de comercializare

Articolul 60

Variații

- (1) Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, întocmește o listă cu variațiile care **nu necesită** evaluare . Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).
- (2) Comisia ia în considerare următoarele criterii atunci când adoptă respectivele acte de punere în aplicare menționate la alineatul (1):
 - (a) necesitatea unei evaluări științifice a modificărilor pentru a determina riscul pentru sănătatea publică sau a animalelor sau pentru mediu;

- (b) dacă modificările au sau nu un impact asupra **calității**, siguranței **sau** eficacității produsului medicinal veterinar;
- (c) dacă modificările implică **doar o** modificare **minoră** a rezumatului caracteristicilor produsului;
- (d) **dacă modificările sunt de natură administrativă.**



Articolul 61

Variații  care nu necesită evaluare

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

- (2) Dacă este necesar, autoritățile competente sau, în cazul în care produsul medicinal veterinar este autorizat în conformitate cu procedura centralizată de acordare a autorizației de comercializare, Comisia, ***prin intermediul unor acte de punere în aplicare***, modifică ***autorizația*** de comercializare în conformitate cu modificarea ***înregistrată potrivit alineatului (1) din prezentul articol***. Actele de punere în aplicare respective se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).
- (3) ***Autoritatea competentă din statul membru de referință sau, în cazul unei variații a condițiilor unei autorizații de comercializare aprobate prin procedură națională, autoritatea competentă din statul membru vizat ori, Comisia, după caz, informează deținătorul autorizației de comercializare și autoritățile competente din statele membre în cauză dacă variația este aprobată sau respinsă, prin înregistrarea acestei informații în baza de date de produse.***

Articolul 62

Cererea pentru variații care necesită evaluare

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

- (2) Cererea menționată la alineatul (1) conține:
- (a) o descriere a variației;
 - (b) *datele menționate la articolul 8 care sunt relevante pentru variație;*
 - (c) *datele* autorizațiilor de comercializare afectate de cerere;
 - (d) în cazul în care variația conduce la variații *subsecvente* ale condițiilor aceleiași autorizații de comercializare, o descriere a acestor variații subsecvente;
 - (e) în cazul în care variația se referă la autorizații de comercializare acordate în temeiul procedurii descentralizate sau a celei de recunoaștere reciprocă, o listă a statelor membre care au acordat respectivele autorizații de comercializare.

Articolul 63

Modificări subsecvente ale informațiilor despre produs

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

Articolul 64
Grupuri de variații

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

Articolul 65
Procedura de repartizare a sarcinilor

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

- (2) În cazul în care **oricare** dintre autorizațiile de comercializare menționate la alineatul (1) din prezentul articol reprezintă o autorizație de comercializare acordată prin procedură centralizată, Agenția evaluează cererea în conformitate cu procedura prevăzută la articolul 66.
- (3) În cazul în care niciuna dintre autorizațiile de comercializare menționate la alineatul (1) din prezentul articol nu este o autorizație de comercializare acordată prin procedură centralizată, grupul de coordonare **convine cu privire la** o autoritate competentă din rândul celor care au acordat autorizațiile de comercializare pentru a evalua cererea în conformitate cu procedura prevăzută la articolul 66.
- (4) ***Comisia poate să adopte, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, măsurile necesare referitoare la funcționarea procedurii de repartizare a sarcinilor. Respectivetele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).***

Articolul 66

Procedura privind variațiile care necesită evaluare

- (1) În cazul în care o cerere de variație îndeplinește cerințele prevăzute la articolul 62, autoritatea competentă, Agenția, autoritatea competentă **convenită** în conformitate cu articolul 65 alineatul (3) **sau autoritatea competentă din statul membru de referință, după caz**, confirmă primirea unei cereri **valide în termen de 15 zile**.
- (2) În cazul în care cererea este incompletă, autoritatea competentă, Agenția, **autoritatea competentă convenită** în conformitate cu articolul 65 alineatul (3) **sau autoritatea competentă din statul membru de referință, după caz**, solicită **deținătorului autorizației de comercializare să furnizeze informațiile și documentele care lipsesc** într-un termen rezonabil.

- (3) Autoritatea competentă, Agenția, **autoritatea** competentă **convenită** în conformitate cu articolul 65 alineatul (3) **sau autoritatea competentă din statul membru de referință, după caz**, evaluează cererea și, **respectiv**, întocmește **un raport de evaluare** sau un aviz, **în conformitate cu articolul 33**, cu privire la modificare. **Acest raport de evaluare sau aviz se întocmește** în termen de 60 zile de la primirea unei cereri valide. ■ **În cazul în care evaluarea unei cereri necesită mai mult timp din cauza complexității sale, autoritatea competentă relevantă sau Agenția poate prelungi acest termen la 90 de zile. Într-un astfel de caz, autoritatea competentă relevantă sau Agenția, după caz, informează deținătorul autorizației de comercializare în consecință.**
- (4) În termenul menționat la alineatul (3), autoritatea competentă relevantă sau Agenția, **după caz**, poate solicita **deținătorului autorizației de comercializare** să transmită informații suplimentare într-un termen stabilit. Procedura se suspendă până la transmiterea informațiilor suplimentare.

■

- (5) În cazul în care avizul *menționat la alineatul (3)* este pregătit de către Agenție, ■ aceasta îl transmite Comisiei și deținătorului autorizației de comercializare.
- (6) *În cazul în care avizul menționat la alineatul (3) din prezentul articol este pregătit de către Agenție în conformitate cu articolul 65 alineatul (2), Agenția îl transmite tuturor autorităților competente din statele membre relevante, Comisiei și deținătorului autorizației de comercializare.*
- (7) În cazul în care *raportul de evaluare menționat la alineatul (3) din prezentul articol* este pregătit de către *autoritatea* competentă *convenită* în conformitate cu articolul 65 alineatul (3), *sau de către autoritatea competentă din statul membru de referință*, acesta se transmite ■ autorităților competente *din toate statele membre* relevante și deținătorului autorizației de comercializare.
- (8) *În cazul în care o autoritate competentă nu este de acord cu raportul de evaluare menționat la alineatul (7) din prezentul articol pe care aceasta l-a primit, se aplică procedura de revizuire prevăzută la articolul 54.*
- (9) *Sub rezerva rezultatului procedurii prevăzute la alineatul (8), dacă este cazul, avizul sau raportul de evaluare menționat la alineatul (3) se transmite fără întârziere deținătorului autorizației de comercializare.*

- (10) În termen de 15 de zile de la primirea avizului *sau a raportului de evaluare*, **deținătorul autorizației de comercializare** poate depune o cerere scrisă la **autoritatea competentă**, la Agenție, **la autoritatea competentă convenită în conformitate cu articolul 65 alineatul (3) sau la autoritatea competentă din statul membru de referință, după caz**, solicitând reexaminarea avizului *sau a raportului de evaluare*. Motivele detaliate pentru solicitarea reexaminării se **depun la autoritatea competentă**, la Agenție, la autoritatea competentă **convenită în conformitate cu articolul 65 alineatul (3) sau la autoritatea competentă din statul membru de referință, după caz**, în termen de 60 de zile de la primirea avizului *sau a raportului de evaluare*.
- (11) În termen de 60 de zile de la primirea motivelor cererii de reexaminare, **autoritatea competentă, Agenția, autoritatea competentă convenită în conformitate cu articolul 65 alineatul (3) sau autoritatea competentă din statul membru de referință, după caz**, reexaminează punctele din aviz *sau din raportul de evaluare* identificate în cererea de reexaminare prezentată de **deținătorul autorizației de comercializare** și adoptă un aviz *sau un raport de evaluare* reexaminat. Motivarea concluziilor se anexează la avizul *sau la raportul de evaluare reexaminat*.

Articolul 67

Măsuri adoptate pentru închiderea procedurii privind variațiile care necesită evaluare

- (1) În termen de 30 de zile de la finalizarea procedurii prevăzute la articolul 66 **și de la primirea din partea deținătorului autorizației de comercializare a traducerilor complete ale rezumatului caracteristicilor produsului, etichetei și prospectului, autoritatea competentă, Comisia sau autoritățile competente din statele membre incluse pe listă în conformitate cu articolul 62 alineatul (2) litera (e), după caz, modifică autorizația de comercializare sau resping variația în conformitate cu avizul sau raportul de evaluare menționat la articolul 66 și informează deținătorul autorizației de comercializare cu privire la motivele respingerii. ■**
- (2) **În cazul unei autorizații de comercializare prin procedură centralizată, Comisia elaborează un proiect al deciziei care urmează să fie adoptată în ceea ce privește variația. În cazul în care proiectul de decizie nu este în concordanță cu avizul Agenției, Comisia furnizează o explicație detaliată a motivelor pentru nerespectarea avizului Agenției. Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, adoptă o decizie de modificare a autorizației de comercializare sau de respingere a variației. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).**

- (3) Autoritatea competentă sau **Comisia, după caz**, notifică fără întârziere deținătorului autorizației de comercializare, autorizația de comercializare modificată.
- (4) **Autoritatea competentă, Comisia, Agenția sau autoritățile competente din statele membre incluse pe listă în conformitate cu articolul 62 alineatul (2) litera (e), după caz, actualizează** în consecință baza de date a produselor.



Articolul 68

Punerea în aplicare a variațiilor care necesită evaluare

- (1) Un deținător al unei autorizații de comercializare poate pune în aplicare o variație care necesită evaluare numai după ce o autoritate competentă sau Comisia, **după caz**, a modificat decizia de acordare a autorizației de comercializare în conformitate cu variația respectivă, **a stabilit un termen pentru punerea în aplicare și a notificat** deținătorul **autorizației de comercializare** în acest sens, **în conformitate cu articolul 67 alineatul (3)**.
- (2) La cererea unei autorități competente sau a **Comisiei**, deținătorul unei autorizații de comercializare furnizează fără întârziere orice informații referitoare la **punerea în aplicare a unei variații** .

Secțiunea 4
Armonizarea rezumatelor

caracteristicilor produsului pentru produsele autorizate prin procedură națională

Articolul 69

Domeniul de aplicare al armonizării ***rezumatelor caracteristicilor produsului pentru un produs medicinal veterinar***

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

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

■

Articolul 70

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

- (1) Autoritățile competente *transmit în fiecare an* grupului de coordonare *o listă a produsele medicinale veterinare de referință și rezumatele caracteristicilor produselor* pentru care s-a acordat o autorizație ■ de comercializare *în conformitate cu articolul 47 dacă, potrivit autorității competente, acestea ar trebui să facă obiectul procedurii de armonizare a rezumatelor caracteristicilor produsului.*
- (2) *Deținătorul autorizației de comercializare poate solicita procedura de armonizare a rezumatelor caracteristicilor produsului pentru un produs medicinal veterinar de referință, transmițând grupului de coordonare lista cu diferitele denumiri ale respectivului produs medicinal veterinar și diferitele rezumate ale caracteristicilor produsului pentru care s-a acordat autorizația de comercializare în conformitate cu articolul 47 în state membre diferite.*

- (3) *Ținând seama de listele furnizate de statele membre în conformitate cu alineatul (1) sau de orice cerere primită de la un deținător de autorizație de comercializare în conformitate cu alineatul (2), grupul de coordonare elaborează anual și publică o listă a produselor medicinale veterinare de referință ale căror rezumate ale caracteristicilor produsului fac obiectul armonizării și desemnează un stat membru de referință pentru fiecare produs medicinal veterinar de referință în cauză.*
- (4) *La întocmirea listei produselor medicinale veterinare de referință ale căror rezumate ale caracteristicilor produsului fac obiectul armonizării, grupul de coordonare poate decide să acorde prioritate lucrărilor sale referitoare la armonizarea rezumatelor caracteristicilor produsului ținând cont de recomandările Agenției cu privire la clasa sau grupa de produse medicinale veterinare de referință care sunt armonizate în scopul protejării sănătății oamenilor sau animalelor sau a mediului, incluzând măsuri de prevenire a riscului de mediu.*
- (5) *La cererea autorității competente din statul membru de referință menționat la alineatul (3), deținătorul autorizației de comercializare furnizează grupului de coordonare un rezumat care prezintă diferențele între rezumatele caracteristicilor produsului, propunerea sa privind armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, privind eticheta și prospectul în conformitate cu articolul 7, însoțite de datele adecvate transmise în conformitate cu articolul 8, relevante pentru propunerea de armonizare în cauză.*

- (6) *În termen de 180 de zile de la primirea informațiilor menționate la alineatul (5), autoritatea competentă din statul membru de referință examinează, în consultare cu deținătorul autorizației de comercializare, documentele transmise în conformitate cu alineatul (5), pregătește un raport și îl transmite grupului de coordonare și deținătorului autorizației de comercializare.*
- (7) *După primirea raportului, în cazul în care grupul de coordonare convine prin consens asupra rezumatului armonizat al caracteristicilor produsului, autoritatea competentă din statul membru de referință ia act de faptul că există un acord, încheie procedura, informează deținătorul autorizației de comercializare în consecință și transmite deținătorului respectiv rezumatul armonizat al caracteristicilor produsului.*
- (8) *Deținătorul autorizației de comercializare depune la autoritățile competente din fiecare stat membru relevant traducerile necesare ale rezumatului caracteristicilor produsului, ale prospectului și ale etichetei, în conformitate cu articolul 7, în termenul stabilit de grupul de coordonare.*

- (9) *În urma unui acord în conformitate cu alineatul (7), autoritățile competente din fiecare stat membru relevant modifică autorizația de comercializare conform acordului în termen de 30 de zile de la primirea traducerilor menționate la alineatul (8).*
- (10) *Autoritatea competentă din statul membru de referință adoptă măsurile adecvate pentru a obține un acord în cadrul grupului de coordonare înainte de deschiderea procedurii menționate la alineatul (11).*
- (11) *În cazul în care nu se ajunge la acord întrucât, în urma eforturilor menționate la alineatul (10) din prezentul articol, nu există un consens în favoarea unui rezumat armonizat al caracteristicilor produsului, se aplică în mod corespunzător procedura de sesizare în interesul Uniunii menționată la articolele 83 și 84.*
- (12) *Pentru a menține nivelul obținut de armonizare a rezumatului caracteristicilor produsului, orice viitoare variație a autorizațiilor de comercializare în cauză urmează procedura de recunoaștere reciprocă.*

I

Articolul 71

Procedura de armonizare a rezumatelor caracteristicilor produsului

pentru produsele medicinale veterinare generice și hibride

- (1) ***În cazul în care procedura menționată la articolul 70 a fost închisă și s-a convenit asupra unui rezumat armonizat al caracteristicilor produsului pentru un produs medicinal veterinar de referință, deținătorii autorizațiilor de comercializare pentru produsele medicinale veterinare generice solicită, în termen de 60 de zile de la decizia autorităților competente din fiecare stat membru și în conformitate cu articolul 62, armonizarea următoarelor secțiuni ale rezumatului caracteristicilor produsului pentru produsele medicinale veterinare generice în cauză, după caz:***
- (a) ***specia sau speciile-țintă;***
 - (b) ***informațiile clinice menționate la articolul 35 alineatul (1) litera (c);***
 - (c) ***perioada de așteptare.***
- (2) ***Prin derogare de la alineatul (1), în cazul unei autorizații de comercializare pentru un produs medicinal veterinar hibrid în baza unor teste preclinice sau studii clinice suplimentare, secțiunile relevante din rezumatul caracteristicilor produsului menționate la alineatul (1) nu se consideră a face obiectul armonizării.***

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

Articolul 72

■ Documentația privind siguranța pentru mediu și evaluarea riscurilor pentru mediu ale anumitor produse medicinale veterinare

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

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

■

Secțiunea 5
Farmacovigilență



Articolul 73
Sistemul de farmacovigilență al Uniunii

- (1) Statele membre, Comisia, Agenția și deținătorii autorizațiilor de comercializare colaborează la înființarea și menținerea unui sistem de ***farmacovigilență al Uniunii pentru a îndeplini sarcini de farmacovigilență cu privire la siguranța și eficacitatea produselor medicinale veterinare*** autorizate ***în scopul de a asigura o evaluare continuă a balanței beneficiu-risc.***
- (2) Autoritățile competente, Agenția și deținătorii autorizațiilor de comercializare ***iau măsurile necesare pentru*** a pune la dispoziție  mijloace ***pentru a raporta și a încuraja raportarea*** următoarelor evenimente ***adverse suspectate***:
- (a) orice reacție ***nefavorabilă și neintenționată*** apărută la ***orice*** animal determinată de un produs medicinal veterinar  ;

- (b) orice constatare privind ineficacitatea unui produs medicinal veterinar după administrarea ***acestuia*** la un animal, ***indiferent dacă este sau nu este*** în concordanță cu rezumatul caracteristicilor produsului;
- (c) orice incidente de mediu observate în urma administrării unui produs medicinal veterinar la un animal;

I

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

Articolul 74

Baza de date de farmacovigilență a Uniunii

- (1) Agenția, *în colaborare cu statele membre*, înființează și menține o bază de date a Uniunii privind farmacovigilența *pentru raportarea și înregistrarea evenimentelor adverse suspectate menționate la articolul 73 alineatul (2)* (denumită în continuare „bază de date de farmacovigilență”), *care include, de asemenea, informații referitoare la persoana calificată responsabilă de farmacovigilență astfel cum este menționată la articolul 77 alineatul (8), numerele de referință ale dosarului standard al sistemului de farmacovigilență, rezultatele și efectele procesului de gestionare a semnalelor și rezultatele inspecțiilor de farmacovigilență în conformitate cu articolul 126.*
- (2) *Baza de date de farmacovigilență se interconectează cu baza de date de produse menționată la articolul 55.*
- (3) Agenția, în colaborare cu statele membre și cu Comisia, elaborează specificațiile funcționale pentru baza de date de farmacovigilență.
- (4) Agenția se asigură că informațiile raportate **sunt înscrise** în baza de date de farmacovigilență și **sunt** accesibile în conformitate cu articolul 75.

- (5) *Baza de date de farmacovigilență se înființează ca o rețea de prelucrare a datelor care permite transmiterea datelor între statele membre, Comisie, Agenție și deținătorii autorizațiilor de comercializare, pentru a asigura că, în eventualitatea unei alerte legate de datele de farmacovigilență, pot fi luate în considerare opțiunile de gestionare a riscurilor și toate măsurile adecvate, astfel cum se menționează la articolele 129, 130 și 134.*

Articolul 75

Accesul la baza de date de farmacovigilență

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

- (3) Publicul are acces la baza de date de farmacovigilență, *fără a avea posibilitatea de a modifica informațiile pe care le conține*, în ceea ce privește următoarele informații:
- (a) numărul și, *în cel mult doi ani de la ... [data aplicării prezentului regulament]*, *incidența* evenimentelor adverse *suspectate* raportate în fiecare an, defalcate pe produs medicinal veterinar, specie de animale și tip de eveniment advers *suspectat*;
 - (b) *rezultatele și efectele menționate la articolul 81 alineatul (1) care decurg din procesul* de gestionare a semnalelor *realizat de deținătorul autorizației de comercializare* pentru produsele medicinale veterinare *sau* grupele de *produse medicinale veterinare*.

Articolul 76

Raportarea și înregistrarea evenimentelor adverse *suspectate*

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

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

Articolul 77

Responsabilitățile privind farmacovigilența ale deținătorului autorizației de comercializare

- (1) *Deținătorii autorizațiilor de comercializare înființează și mențin un sistem pentru colectarea, centralizarea și evaluarea informațiilor referitoare la evenimentele adverse suspectate legate de produsele medicinale veterinare autorizate ale acestora, care le permite să își îndeplinească responsabilitățile privind farmacovigilența (denumit în continuare „sistemul de farmacovigilență”).*
- (2) *Deținătorul autorizației de comercializare dispune de unul sau mai multe dosare standard ale sistemului de farmacovigilență care descriu în detaliu sistemul de farmacovigilență referitor la produsele sale medicinale veterinare autorizate. Pentru fiecare produs medicinal veterinar, deținătorul autorizației de comercializare deține un singur dosar standard al sistemului de farmacovigilență.*
- (3) *Deținătorul autorizației de comercializare desemnează un reprezentant local sau regional care primește rapoartele referitoare la evenimentele adverse suspectate și care este capabil să comunice în limbile statelor membre în cauză.*
- (4) *Deținătorul autorizației de comercializare este responsabil de farmacovigilență privind produsului medicinal veterinar pentru care deține o autorizație de comercializare și evaluează în mod continuu, prin mijloace corespunzătoare, balanța beneficiu-risc a respectivului produs medicinal veterinar și, dacă este necesar, ia măsuri corespunzătoare.*

- (5) *Deținătorul autorizației de comercializare respectă bunele practici de farmacovigilență pentru produsele medicinale veterinare.*
- (6) *Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, adoptă măsurile necesare privind bunele practici de farmacovigilență pentru produsele medicinale veterinare și, de asemenea, privind formatul și conținutul dosarului standard al sistemului de farmacovigilență și rezumatul acestuia. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).*
- (7) În cazul în care sarcinile privind farmacovigilența au fost contractate de către deținătorul autorizației de comercializare unei părți terțe, sarcinile în cauză se prezintă în detaliu în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență.
- (8) Deținătorul autorizației de comercializare **desemnează** una sau mai multe persoane calificate **responsabile de farmacovigilență cărora le revin atribuțiile prevăzute la articolul 78**. Aceste persoane calificate locuiesc și lucrează în Uniune și **dețin calificările corespunzătoare și sunt în permanență la dispoziția deținătorului autorizației de comercializare**. Pentru fiecare dosar standard al sistemului de farmacovigilență se desemnează doar o singură **astfel de** persoană calificată.
- (9) **■** Atribuțiile care revin, conform articolului 78, persoanei calificate responsabile de farmacovigilență menționate la alineatul (8) din prezentul articol **pot fi** contractate unei părți terțe **în condițiile stabilite la alineatul respectiv**. **În astfel de cazuri**, sarcinile în cauză se prezintă în detaliu în contract **și se includ în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență**.

- (10) Deținătorul autorizației de comercializare, pe baza *analizei* datelor de farmacovigilență și dacă este necesar, depune *fără întârzieri nejustificate o cerere pentru o modificare* a condițiilor unei autorizații de comercializare în conformitate cu articolul 62.
- (11) Deținătorul autorizației de comercializare *nu comunică publicului* informații privind *farmacovigilența* în legătură cu produsele sale medicinale veterinare fără notificarea prealabilă *sau simultană* cu privire la intenția sa a autorității competente *care a acordat autorizația de comercializare sau Agenției, după caz.*

■

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

Articolul 78

Persoana calificată responsabilă de farmacovigilență

- (1) *Persoana calificată responsabilă* de farmacovigilență astfel cum se *menționează* la articolul 77 alineatul (8) *asigură* îndeplinirea următoarelor sarcini:
- (a) elaborează și *menține dosarul standard al sistemului de farmacovigilență*;

- (b) atribuie numere de referință dosarului standard al sistemului de farmacovigilență și **■** comunică bazei de date de *farmacovigilență* numărul de referință *cu privire la fiecare produs*;
 - (c) notifică autorităților competente și Agenției, *după caz*, date cu privire la locul de operare **■** ;
 - (d) înființează și menține un sistem care asigură faptul că toate evenimentele adverse *suspectate* care sunt aduse la cunoștința deținătorului autorizației de comercializare sunt colectate și înregistrate astfel încât să fie accesibile în cel puțin un loc din Uniune;
 - (e) *compilează* rapoartele privind evenimentele adverse *suspectate* menționate la articolul 76 alineatul (2), *evaluându-le, dacă este necesar, și înregistrându-le* în baza de date de farmacovigilență;
-
- (f) se asigură că la orice solicitare din partea autorităților competente sau a Agenției privind transmiterea de informații suplimentare necesare pentru evaluarea balanței beneficiu-risc a unui produs medicinal veterinar se răspunde prompt și complet **■** ;

- (g) furnizează autorităților competente sau Agenției, ***după caz***, orice alte informații relevante pentru detectarea unei modificări a balanței beneficiu-risc a unui produs medicinal veterinar, inclusiv informații corespunzătoare privind studiile de supraveghere ulterioare introducerii pe piață;
- (h) ***aplică procesul de gestionare a semnalelor menționat la articolul 81 și se asigură că există modalitățile practice necesare pentru îndeplinirea responsabilităților menționate la articolul 77 alineatul (4);***
- (i) monitorizează sistemul de farmacovigilență și se asigură că, dacă este necesar, este pregătit și pus în aplicare un plan adecvat de acțiuni ***preventive sau*** corective ***și, dacă este necesar, asigură modificarea dosarului standard al sistemului de farmacovigilență;***
- (j) se asigură că întreg personalul ***deținătorului autorizației de comercializare*** implicat în efectuarea activităților de farmacovigilență beneficiază de instruire continuă;
- (k) comunică autorităților competente și Agenției orice măsură de reglementare care este luată într-o țară terță și care ***are legătură cu datele de farmacovigilență***, în termen de ***21*** de zile de la primirea informațiilor respective.

- (2) ***Persoana calificată menționată la articolul 77 alineatul (8) reprezintă punctul de contact pentru deținătorul autorizației de comercializare în ceea ce privește inspecțiile de farmacovigilență.***

Articolul 79

Responsabilitățile privind farmacovigilența ale autorităților competente și ale Agenției

- (1) Autoritățile competente ***stabilesc procedurile necesare pentru a evalua rezultatele și efectele procesului de gestionare a semnalelor înregistrate în baza de date de farmacovigilență în conformitate cu articolul 81 alineatul (2), precum și*** evenimentele adverse ***suspectate*** care le sunt raportate, ***au în vedere opțiuni de gestionare a riscurilor și*** iau măsurile ***adecvate*** menționate la articolele 129, 130 și 134 cu privire la autorizațiile de comercializare ■ .

-
- (2) Autoritățile competente pot impune cerințe specifice medicilor veterinari și altor membri ai personalului din domeniul sănătății cu privire la raportarea evenimentelor adverse ***suspectate***. Agenția ■ poate organiza reuniuni sau o rețea pentru grupurile de medici veterinari sau alți membri ai personalului din domeniul sănătății, în cazul în care există o nevoie specifică pentru colectarea, centralizarea sau analizarea datelor specifice de farmacovigilență.

- (3) Autoritățile competente și Agenția ***fac publice*** toate informațiile importante privind evenimentele adverse referitoare la utilizarea unui produs medicinal veterinar. ***Aceasta se realizează*** în timp util prin ***orice*** mijloace de comunicare aflate la dispoziția publicului, ***notificând în prealabil sau simultan deținătorul autorizației de comercializare.***
- (4) Autoritățile competente verifică, prin intermediul ***controalelor și*** inspecțiilor menționate la articolele 123 ***și 126***, dacă deținătorii autorizațiilor de comercializare respectă cerințele privind farmacovigilența prevăzute în prezenta secțiune.
- (5) Agenția ***stabilește procedurile necesare pentru a*** evalua evenimentele adverse ***suspectate care i-au fost raportate referitor la*** produsele medicinale veterinare autorizate prin procedură centralizată ■ și propune Comisiei măsuri ***de gestionare a riscurilor.*** ■ Comisia ia măsurile ***adecvate*** menționate la articolele 129, ***130 și 134*** cu privire la autorizațiile de comercializare.
- (6) ***Autoritatea competentă sau Agenția, după caz, poate oricând să solicite deținătorului autorizației de comercializare să transmită o copie a dosarului standard al sistemului de farmacovigilență. Deținătorul autorizației de comercializare transmite copia respectivă în termen de cel mult șapte zile de la primirea solicitării.***

Articolul 80

Delegarea atribuțiilor care revin autorității competente

- (1) O autoritate competentă poate delega oricare dintre atribuțiile care îi revin în conformitate cu articolul 79 unei autorități competente dintr-un alt stat membru, cu acordul scris al acesteia din urmă.
- (2) Autoritatea competentă care își delegă atribuții informează ■ Comisia, Agenția și alte ***autorități competente cu privire la delegarea menționată la alineatul (1) și*** pune această informație la dispoziția publicului. ■

Articolul 81

Procesul de gestionare a semnalelor

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

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

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

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

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

- (4) ***În sensul alineatului 3, Agenția și grupul de coordonare împart sarcinile legate de procesul specific de gestionare a semnalelor și selectează în comun, pentru fiecare produs medicinal veterinar sau*** fiecare grup de produse medicinale veterinare, **■** o autoritate competentă sau Agenția ***ca fiind responsabilă de acest proces specific de gestionare a semnalelor*** (denumită în continuare „autoritate principală”).
- (5) ***La selectarea autorității responsabile, Agenția și grupul de coordonare țin seama de alocarea echitabilă a sarcinilor și evită suprapunerea activităților.***
-
- (6) În cazul în care **■** autoritățile competente sau Comisia, ***după caz, consideră că sunt necesare măsuri ulterioare, acestea*** iau măsurile adecvate menționate la articolele 129, 130 și 134.
-

Secțiunea 6
Sesizarea în interesul Uniunii

Articolul 82

Domeniul de aplicare al sesizării în interesul Uniunii

- (1) În cazul în care sunt implicate interesele Uniunii, în special cele privind sănătatea publică sau a animalelor sau privind mediul, referitoare la calitatea, siguranța sau eficacitatea produselor medicinale veterinare, **deținătorul autorizației de comercializare, una sau mai multe dintre autoritățile competente din unul sau mai multe state membre sau** Comisia pot sesiza Agenția pentru aplicarea procedurii stabilite la articolul 83. Obiectul sesizării se identifică în mod clar.
- (2) **Deținătorul autorizației de comercializare, autoritatea competentă în cauză sau Comisia informează celelalte părți interesate în consecință.**
- (3) **Autoritățile competente din** statele membre și deținătorii autorizațiilor de comercializare transmit Agenției, la cererea acesteia, toate informațiile disponibile referitoare la sesizarea în interesul Uniunii.
- (4) ■ Agenția poate limita **sesizarea în interesul Uniunii** la anumite părți din condițiile autorizației de comercializare.

Articolul 83

Procedura de sesizare în interesul Uniunii

- (1) Agenția publică pe site-ul său de internet informații cu privire la **faptul că a fost realizată o sesizare** în conformitate cu articolul 82 **și invită** părțile interesate ■ să formuleze observații.
- (2) **Agenția solicită** comitetului **menționat la articolul 139 să** examineze situația sesizată. **Comitetul** emite un aviz motivat în termen de **120** de zile de la data la care situația i-a fost transmisă spre examinare. Comitetul poate prelungi acest termen cu un nou termen de până la 60 de zile, luând în considerare opiniile deținătorilor autorizațiilor de comercializare în cauză.
- (3) Înainte de emiterea avizului, comitetul oferă deținătorilor autorizațiilor de comercializare **în cauză** posibilitatea de a prezenta explicații într-un anumit termen. Comitetul poate suspenda termenul menționat la alineatul (2) pentru a permite deținătorilor autorizațiilor de comercializare **în cauză** să pregătească explicațiile.
- (4) În vederea examinării situației sesizate, comitetul desemnează unul dintre membrii săi ca raportor. Comitetul poate apela la experți independenți pentru a primi consultanță privind anumite aspecte specifice. Atunci când apelează la experți, comitetul le stabilește sarcinile și specifică termenul de realizare a acestora.

■

- (5) În termen de 15 zile de la adoptarea de către comitetul [REDACTED], Agenția transmite avizul comitetului statelor membre, Comisiei și deținătorilor autorizațiilor de comercializare **în cauză**, împreună cu un raport de evaluare a unuia sau a mai multor produse medicinale veterinare și cu motivele concluziilor acestuia.
- (6) ***În termen de 15 zile de la primirea avizului comitetului, deținătorul autorizației de comercializare poate notifica Agenției, în scris, intenția sa de a solicita reexaminarea avizului respectiv. În acest caz, deținătorul autorizației de comercializare transmite Agenției motivarea detaliată a cererii de reexaminare în termen de 60 de zile de la primirea avizului.***
- (7) ***În termen de 60 de zile de la primirea cererii menționate la alineatul (6), comitetul își reexaminează avizul. Motivele concluziilor se anexează la raportul de evaluare menționat la alineatul (5).***

Articolul 84

Decizia adoptată ca urmare a sesizării în interesul Uniunii

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

■

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

- (4) În cazul în care **produsele medicinale veterinare vizate de sesizare au fost autorizate** prin procedura națională, prin procedură de recunoaștere reciprocă sau prin procedură descentralizată, decizia Comisiei menționată la alineatul (3) se adresează tuturor statelor membre și se comunică deținătorilor autorizațiilor de comercializare **în cauză** spre informare.
- (5) **Autoritățile competente și deținătorii autorizațiilor de comercializare în cauză** iau toate măsurile necesare privind autorizațiile de comercializare pentru ■ produsele medicinale veterinare vizate pentru a se conforma deciziei Comisiei menționate la alineatul (3) din prezentul articol în termen de 30 zile de la comunicarea acesteia, cu excepția cazului în care respectiva decizie prevede un alt termen. **Aceste măsuri includ, după caz, o solicitare adresată deținătorului autorizației de comercializare de a depune o cerere pentru o variație menționată la articolul 62 alineatul (1).**
- (6) În cazul produselor medicinale veterinare autorizate prin procedură centralizată **vizate de sesizare**, Comisia își transmite decizia menționată la alineatul (3) deținătorului autorizației de comercializare **și o comunică, de asemenea, statelor membre.**
- (7) **Produsele medicinale veterinare autorizate prin procedură națională care au făcut obiectul unei proceduri de sesizare se transferă la o procedură de recunoaștere reciprocă.**

Capitolul V
Produsele medicinale veterinare homeopate

Articolul 85
Produsele medicinale veterinare homeopate

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

■

Articolul 86
Înregistrarea produselor medicinale veterinare homeopate

- (1) *Un* produs medicinal veterinar homeopat care îndeplinește toate condițiile de mai jos face obiectul unei proceduri de înregistrare:
- (a) **■** se administrează pe o cale descrisă în Farmacopeea europeană sau, în absența ei, în farmacopeile utilizate în mod oficial în statele membre;

- (b) **are un** grad de diluție ■ suficient pentru a garanta siguranța **acestuia și** nu conține mai mult de o parte la 10 000 de tinctură-mamă;
 - (c) pe eticheta **acestuia** sau în orice alte informații referitoare la acesta **nu figurează** nicio indicație terapeutică.
- (2) ***Statele membre pot stabili proceduri pentru înregistrarea produselor medicinale veterinare homeopate, în plus față de cele prevăzute în prezentul capitol.***

Articolul 87

Cererea și procedura de înregistrare a produselor medicinale veterinare homeopate

- (1) Cererea de înregistrare a unui produs medicinal veterinar homeopat este însoțită de următoarele documente:
- (a) denumirea științifică, sau o altă denumire dintr-o farmacopee, a sușei sau a sușelor homeopate, împreună cu precizarea **căii** de administrare, a **formei** farmaceutice și a gradului de diluție care urmează a fi înregistrate;

- (b) un dosar care descrie modul în care sunt obținute și controlate sușa sau sușele homeopate și care justifică **utilizarea** homeopată a acesteia sau a acestora, pe baza unei bibliografii adecvate; în cazul produselor medicinale veterinare homeopate care conțin substanțe biologice, o descriere a măsurilor luate pentru a se asigura absența agenților patogeni;
- (c) dosarul privind fabricația și controlul pentru fiecare formă farmaceutică și o descriere a metodei de diluție și de potențare;
- (d) autorizația de fabricație a produselor medicinale veterinare **homeopate** în cauză;
- (e) copii ale înregistrărilor ■ obținute pentru aceleași produse medicinale veterinare **homeopate** în alte state membre;
- (f) textul care trebuie să apară pe **prospectul**, pe ambalajul secundar și pe ambalajul primar ale produselor medicinale veterinare **homeopate** care urmează să fie înregistrate;
- (g) date referitoare la stabilitatea produsului medicinal veterinar **homeopat**;

- (h) în cazul produselor medicinale veterinare **homeopate** destinate speciilor de animale de la care se obțin produse alimentare, **substanțele active sunt acele substanțe** active din punct de vedere **farmacologic care sunt permise în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009 și cu orice act adoptat în temeiul acestuia.**

■

- (2) O cerere de înregistrare se poate referi la o serie de produse medicinale veterinare **homeopate cu aceeași formă farmacologică și** derivate din aceeași/aceleași sușă/sușe homeopată/homeopate.
- (3) ■ Autoritatea competentă **poate stabili** condițiile în care produsul medicinal veterinar homeopat **înregistrat** poate fi pus la dispoziție ■ .
- (4) Procedura de înregistrare a unui produs medicinal veterinar homeopat se finalizează în termen de **90** de zile de la depunerea unei cereri valide.

- (5) *Deținătorul înregistrării unui produs medicinal veterinar homeopat are aceleași obligații ca deținătorul autorizației de comercializare, sub rezerva articolului 2 alineatul (5).*
- (6) *Înregistrarea unui produs medicinal veterinar homeopat se acordă numai unui solicitant stabilit în Uniune. Cerința de a fi stabilit în Uniune se aplică și deținătorilor înregistrării.*

Capitolul VI
Fabricarea, importul și exportul

Articolul 88
Autorizațiile de fabricație

- (1) Este necesară o autorizație de fabricație pentru a efectua oricare dintre următoarele activități ■ :
- (a) *fabricarea* produselor medicinale veterinare, ***chiar dacă sunt destinate numai pentru export;***
 - (b) implicarea în orice parte a procesului de *fabricație* a unui produs medicinal veterinar sau de aducere a unui produs medicinal veterinar în starea sa finală, inclusiv implicarea în prelucrarea, asamblarea, ambalarea ***și reambalarea***, etichetarea ***și reetichetarea***, depozitarea, sterilizarea, testarea sau eliberarea acestuia ■ pentru a fi pus la dispoziție ca parte a respectivului proces; ***sau***
 - (c) *importul de produse medicinale veterinare.*

- (2) Fără a aduce atingere alineatului (1) de la prezentul articol, ***statele membre pot decide că*** nu este necesară o autorizație de fabricație pentru prepararea, divizarea, modificările ambalajului sau ale prezentării ***produselor medicinale veterinare***, dacă procesele respective se realizează doar pentru vânzarea cu amănuntul ***direct către public*** în conformitate cu articolele 103 și 104.
- (3) ***În cazul în care se aplică alineatul (2), prospectul se furnizează pentru fiecare parte separată, iar numărul seriei și data expirării se indică în mod clar.***
- (4) Autoritățile competente înregistrează autorizațiile de fabricație pe care le acordă în baza de date privind fabricarea ■ și distribuția angro creată în conformitate cu articolul 91.
- (5) Autorizațiile de fabricație sunt valabile în întreaga Uniune.

Articolul 89

Cererea de acordare a unei autorizații de fabricație

- (1) ***Cererea de acordare a unei autorizații*** de fabricație se depune la autoritatea competentă din statul membru în care se află unitatea de fabricație.

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

Articolul 90

Procedura de acordare a autorizațiilor de fabricație

- (1) Înainte de acordarea unei autorizații de fabricație, autoritatea competentă efectuează o inspecție **■** a locului de fabricație **■**.
- (2) Autoritatea competentă poate cere solicitantului să transmită informații suplimentare celor furnizate în cerere în temeiul articolului 89. În cazul în care autoritatea competentă își exercită acest drept, termenul prevăzut la alineatul (4) din prezentul articol se suspendă sau **se revocă** până când solicitantul transmite informațiile suplimentare necesare.

- (3) O autorizație **de fabricație** este valabilă numai pentru locul de fabricație ■ și formele farmaceutice specificate în cererea **menționată la articolul 89**.
- (4) Statele membre stabilesc procedurile de acordare **sau de respingere a** autorizațiilor de fabricație. Durata **acestor proceduri nu depășește 90 de zile de la primirea de către autoritatea competentă a unei cereri de autorizație de fabricație**.
- (5) O autorizație de fabricație poate fi acordată provizoriu, cu condiția ca solicitantul să întreprindă acțiuni sau să introducă anumite proceduri într-un termen determinat. În cazul în care o autorizație de fabricație a fost **acordată provizoriu, aceasta se suspendă sau se revocă** în cazul în care cerințele nu sunt respectate.

Articolul 91

Baza de date privind *fabricația și distribuția angro*

- (1) Agenția înființează și menține o bază de date a Uniunii privind fabricația, importul și distribuția angro (denumită în continuare „baza de date privind fabricația și distribuția angro”).
- (2) Baza de date *privind fabricația și distribuția angro* include informații cu privire la *acordarea, suspendarea sau revocarea de către autoritățile competente a autorizațiilor de fabricație, a autorizațiilor de distribuție angro, a certificatelor de bună practică de fabricație, precum și a înregistrărilor producătorilor, importatorilor și distribuitorilor de substanțe active.*
- I
- (3) Autoritățile competente înregistrează în baza de date privind fabricarea și distribuția angro informațiile despre autorizațiile *de fabricație și distribuție angro* și certificatele acordate în conformitate cu articolele 90, **94** și 100, împreună cu informații referitoare la *importatorii, producătorii și distribuitorii de substanțe active înregistrați în conformitate cu articolul 95.*

(4) Agenția, în colaborare cu statele membre și cu Comisia, elaborează specificații funcționale, ***inclusiv formatul pentru transmiterea datelor pe cale electronică***, pentru baza de date privind fabricația și distribuția angro.

(5) Agenția se asigură că informațiile raportate în ***baza de date privind fabricația și distribuția angro*** sunt centralizate și puse la dispoziție și că informațiile sunt partajate.

■

(6) Autoritățile competente au acces deplin la baza de date ***privind fabricația și distribuția angro***.

■

(7) Publicul are acces la informațiile din baza de date ***privind fabricația și distribuția angro***, ***fără a avea posibilitatea de a modifica informațiile respective***.

Articolul 92

Modificarea, la cerere, a autorizațiilor de fabricație

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

■

Articolul 93

Obligațiile deținătorului unei autorizații de fabricație

(1) Deținătorul unei autorizații de fabricație:

- (a) are la dispoziția sa spații adecvate și suficiente, echipamente tehnice și instalații de testare pentru **activitățile** menționate în autorizația **sa** de fabricație;
- (b) are la dispoziția sa serviciile a cel puțin unei persoane calificate menționate la articolul 97 **și se asigură că persoana calificată își desfășoară activitatea cu respectarea acestui articol;**
- (c) acordă posibilitatea persoanei calificate menționate la articolul 97 să își îndeplinească sarcinile, în special **acordându-i acces la toate documentele și spațiile necesare și** punându-i la dispoziție toate echipamentele tehnice și instalațiile de testare necesare;

- (d) *notifică autoritatea competentă cu cel puțin 30 de zile înainte de înlocuirea persoanei calificate menționate la articolul 97 sau, în cazul în care notificarea prealabilă nu este posibilă din cauza faptului că înlocuirea este neprevăzută, informează imediat autoritatea competentă;*
- (e) are la dispoziția sa serviciile unui personal care respectă cerințele legale existente în statul membru relevant referitoare atât la fabricație, cât și la controale;
- (f) permite accesul reprezentanților autorității competente în sedii în orice moment;
- (g) păstrează evidența detaliată a tuturor produselor medicinale veterinare pe care le furnizează, ■ în conformitate cu articolul 96, *și păstrează probe din fiecare serie;*
- (h) *furnizează produse medicinale veterinare numai distribuitorilor angro de produse medicinale veterinare;*

- (i) informează imediat autoritatea competentă și deținătorul autorizației de comercializare, dacă obține informații potrivit cărora produsele medicinale veterinare care fac obiectul autorizației sale de fabricație sunt falsificate sau sunt suspectate a fi falsificate, indiferent dacă respectivele produsele medicinale veterinare sunt distribuite prin lanțul legal de aprovizionare sau prin mijloace ilegale, inclusiv prin vânzarea ilegală prin intermediul serviciilor societății informaționale;*
- (j) respectă bunele practici de fabricație pentru produsele medicinale veterinare și utilizează ca materiale de start numai substanțe active care au fost fabricate în conformitate cu bunele practici de fabricație a substanțelor active și distribuite în conformitate cu bunele practici de distribuție pentru substanțele active;*
- (k) verifică dacă fiecare producător, distribuitor și importator din cadrul Uniunii de la care deținătorul autorizației de fabricație obține substanțele active este înregistrat de autoritatea competentă din statul membru în care sunt stabiliți producătorul, distribuitorul și importatorul, în conformitate cu articolul 95;*

- (1) *efectuează audituri pe baza unei evaluări a riscurilor privind producătorii, distribuitorii și importatorii de la care deținătorul autorizației de fabricație obține substanțele active.*
- (2) *Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, adoptă măsuri privind bunele practici de fabricație pentru produsele medicinale veterinare și substanțele active folosite ca materiale de start, menționate alineatul 1 litera (j) din prezentul articol. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).*

Articolul 94
CertIFICATELE DE BUNE PRACTICI DE FABRICAȚIE

- (1) În termen de 90 de zile de la inspecție, autoritatea competentă emite un certificat de bune practici de fabricație pentru producător privind locul de fabricație în cauză, dacă în urma inspecției rezultă că producătorul vizat respectă cerințele stabilite în prezentul regulament și actele de punere în aplicare menționate la articolul 93 alineatul (2).**
- (2) În cazul în care rezultatul inspecției prevăzută la alineatul (1) din prezentul articol arată că producătorul nu respectă bunele practici de fabricație, informațiile respective se înregistrează în baza de date privind fabricația și distribuția angro menționată la articolul 91.**
- (3) Concluziile la care s-a ajuns în urma unei inspecții efectuate la un producător sunt valabile în întreaga Uniune.**

- (4) *O autoritate competentă, Comisia sau Agenția pot solicita unui producător stabilit într-o țară terță să se supună unei inspecții astfel cum se menționează la alineatul (1), fără a aduce atingere eventualelor acorduri încheiate între Uniune și o țară terță.*
- (5) *Importatorii de produse medicinale veterinare se asigură, înainte ca aceste produse medicinale să fie furnizate în Uniune, că producătorul stabilit într-o țară terță deține un certificat de bune practici de fabricație eliberat de o autoritate competentă sau, în cazul în care țara terță a încheiat un acord cu Uniunea, că există o confirmare echivalentă.*

Articolul 95

Importatorii, producătorii și distribuitorii de substanțe active stabiliți în Uniune

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

- (2) *Formularul pentru înregistrarea activității la autoritatea competentă include cel puțin următoarele informații:*
- (a) *numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social;*
 - (b) *substanțele active care urmează a fi importate, fabricate sau distribuite;*
 - (c) *informații privind spațiile și echipamentele tehnice.*
- (3) *Importatorii, producătorii și distribuitorii de substanțe active menționați la alineatul (1) depun formularul de înregistrare la autoritatea competentă cu cel puțin 60 de zile înainte de începerea prevăzută a activității lor. Importatorii, producătorii și distribuitorii de substanțe active în activitate înainte de ... [data de aplicare a prezentului regulament] depun formularul de înregistrare la autoritatea competentă până la ... [60 de zile de la data de aplicare a prezentului regulament].*
- (4) *Pe baza unei evaluări a riscurilor, autoritatea competentă poate decide să efectueze o inspecție. În cazul în care autoritatea competentă notifică, în termen de 60 de zile de la primirea formularului de înregistrare, că va avea loc o inspecție, activitatea nu începe înainte ca autoritatea competentă să notifice acordul său ca activitatea să înceapă. Într-un astfel de caz, autoritatea competentă efectuează inspecția și comunică rezultatele inspecției importatorilor, producătorilor și distribuitorilor de substanțe active menționați la alineatul (1), în termen de 60 de zile de la data notificării intenției sale de a efectua inspecția. În cazul în care, în termen de 60 de zile de la primirea formularului de înregistrare, autoritatea competentă nu a notificat că va avea loc o inspecție, activitatea poate începe.*

- (5) *Importatorii, producătorii și distribuitorii de substanțe active menționați la alineatul (1) comunică anual autorității competente modificările care au avut loc în ceea ce privește informațiile furnizate în formularul de înregistrare. Se notifică imediat orice modificare care ar putea avea un impact asupra calității sau siguranței substanțelor active fabricate, importate sau distribuite.*
- (6) *Autoritățile competente introduc informațiile furnizate în conformitate cu alineatul (2) din prezentul articol și cu articolul 132 în baza de date privind fabricația și distribuția angro menționată la articolul 91.*
- (7) *Prezentul articol nu aduce atingere articolului 94.*
- (8) *Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, adoptă măsuri privind bunele practici de distribuție pentru substanțele active utilizate ca materiale de start în produsele medicinale veterinare. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).*

Articolul 96

Păstrarea evidențelor

- (1) ***Deținătorul unei autorizații de fabricație înregistrează*** următoarele informații cu privire la toate produsele medicinale veterinare pe care le furnizează ■ :
- (a) data tranzacției;
 - (b) denumirea produsului medicinal veterinar ***și, dacă este cazul, numărul autorizației de comercializare, precum și forma farmaceutică și concentrația, după caz;***
 - (c) cantitatea livrată;
 - (d) numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social destinatarului;
 - (e) numărul seriei;
 - (f) ***data expirării.***
- (2) Evidențele menționate la alineatul (1) trebuie să poată fi puse la dispoziția autorităților competente în vederea inspectării timp de ***un an de la data expirării seriei sau timp de cel puțin cinci ani de la înregistrare, reținându-se data cea mai îndepărtată.***

Articolul 97

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

- (1) Deținătorul unei autorizații de fabricație dispune permanent de serviciile a cel puțin unei persoane calificate, care îndeplinește condițiile stabilite în prezentul articol și este responsabilă, în special, de îndeplinirea îndatoririlor specificate la **prezentul articol**.
- (2) Persoana calificată menționată la alineatul (1) deține o diplomă **universitară în una sau mai multe dintre următoarele discipline științifice: farmacie, medicină umană, medicină veterinară, chimie, chimie și tehnologie farmaceutică sau biologie**.
- (3) **Persoana calificată menționată la alineatul (1) trebuie să fi acumulat o experiență practică de minimum doi ani în una sau mai multe întreprinderi autorizate pentru fabricarea medicamentelor, în activități legate de asigurarea calității produselor medicinale, de analiza cantitativă a produselor medicinale, de analiza cantitativă a substanțelor active, precum și în activitățile de verificare necesare pentru asigurarea calității produselor medicinale veterinare.**

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

- (4) *Deținătorul autorizației de fabricație, dacă este o persoană fizică, poate să își asume responsabilitatea menționată la alineatul (1) în cazul în care acesta îndeplinește personal condițiile menționate la alineatele (2) și (3).*
- (5) *Autoritatea competentă poate stabili proceduri administrative adecvate pentru a verifica dacă persoana calificată menționată la alineatul (1) îndeplinește condițiile menționate la alineatele (2) și (3).*

■

- (6) ■ Persoana calificată *menționată la alineatul (1)* se asigură că fiecare serie de produse medicinale veterinare *este* fabricat *cu respectarea bunelor practici de fabricație* și testat cu respectarea condițiilor autorizației de comercializare. *Această persoană calificată elaborează un raport privind controlul în acest sens. Aceste rapoarte privind controlul sunt valabile în întreaga Uniune.*
- (7) În cazul în care produsele medicinale veterinare *sunt* importate ■ , persoana calificată menționată la alineatul (1) se asigură că fiecare serie de producție importată a fost supusă în Uniune la o analiză calitativă și cantitativă *completă* a cel puțin tuturor substanțelor active, precum și la toate celelalte teste necesare pentru asigurarea calității produselor medicinale veterinare în conformitate cu cerințele autorizației de comercializare, *precum și că seria fabricată respectă bunele practici de fabricație.*

- I**
- (8) Persoana calificată **menționată la alineatul (1)** păstrează evidența fiecărei serii de producție eliberată. Aceste evidențe sunt menținute la zi pe măsură ce operațiunile sunt efectuate și se află la dispoziția autorității competente timp de ***un an de la data expirării seriei sau timp de cel puțin cinci ani de la înregistrare, reținându-se perioada cea mai lungă.***
- (9) În cazul în care produse medicinale veterinare fabricate în Uniune sunt ***exportate și apoi*** importate ***înapoi*** în Uniune dintr-o țară terță, se aplică alineatul (6).
- (10) În cazul în care produse medicinale veterinare sunt importate din țări terțe cu care Uniunea a încheiat acorduri în ceea ce privește aplicarea unor standarde de bune practici de fabricație cel puțin echivalente cu cele stabilite în ***conformitate cu articolul 93 alineatul (2)*** și se demonstrează că testele menționate la alineatul (6) din prezentul articol au fost efectuate în țara exportatoare, ***persoana calificată poate elabora raportul privind controlul menționat la alineatul (6) din prezentul articol fără a se efectua testele necesare menționate la alineatul (7) din prezentul articol, cu excepția cazului în care autoritatea competentă a statului membru în care are loc importul dispune altfel.***
- I**

Articolul 98

CertIFICATELE produselor medicinale veterinare

- (1) La cererea **unui producător** sau a **unui exportator** de produse medicinale veterinare sau a autorităților dintr-o țară terță importatoare, autoritatea competentă **sau Agenția** certifică faptul că ■ :
- (a) **producătorul** deține o autorizație de fabricație;
 - (b) **producătorul** deține un certificat de bune practici de fabricație, astfel cum se menționează la articolul **94**; **sau**
 - (c) **produsul medicinal veterinar în cauză a primit o autorizație de comercializare în statul membru respectiv sau, în cazul unei cereri adresate Agenției, a primit o autorizație de comercializare prin procedură centralizată.**
- (2) La emiterea unor astfel de certificate, autoritatea competentă **sau Agenția, după caz, ia în considerare dispozițiile administrative aplicabile cu privire la conținutul și formatul acestor certificate.**

Capitolul VII
Livrarea și utilizarea

Secțiunea 1
Distribuția angro

Articolul 99

Autorizațiile de distribuție angro

- (1) Distribuția angro a produselor medicinale veterinare este condiționată de deținerea unei autorizații de distribuție angro. ■
- (2) ***Deținătorii de autorizații de distribuție angro trebuie să fie stabiliți în Uniune.***
- (3) Autorizațiile de distribuție angro sunt valabile în întreaga Uniune.
- (4) ***Statele membre pot decide că*** livrarea unor cantități mici de produse medicinale veterinare de la un comerciant cu amănuntul la altul ***în același stat membru nu intră sub incidența cerinței de a se deține o autorizație de distribuție angro.***

- (5) *Prin derogare de la alineatul (1), deținătorul unei autorizații de fabricație nu are obligația de a deține o autorizație de distribuție angro pentru produsele medicinale veterinare care fac obiectul autorizației de fabricație.*

I

- (6) *Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, adoptă măsuri privind bunele practici de distribuție pentru produsele medicinale veterinare. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).*

Articolul 100

Cererea și procedura privind autorizațiile de distribuție angro

- (1) Cererea de acordare a unei autorizații de distribuție angro se depune la autoritatea competentă *din statul* membru în care *se află locul sau locurile de distribuție ale distribuitorului* angro.
- (2) Solicitantul demonstrează în cerere că următoarele cerințe sunt îndeplinite:

- (a) solicitantul are la dispoziția sa personal competent din punct de vedere tehnic și, **în special, cel puțin o persoană desemnată drept persoană responsabilă, care îndeplinește condițiile prevăzute de dreptul intern;**
- (b) solicitantul **are la dispoziția sa spații adecvate și suficiente, conforme cu cerințele stabilite de statul membru relevant în ceea ce privește depozitarea și manipularea produselor medicinale veterinare;**
- (c) **solicitantul** are un plan **de acțiune** prin care garantează punerea în aplicare efectivă a oricărei retrageri **sau rechemări de pe piață** dispuse de autoritățile competente sau de Comisie sau întreprinse în cooperare cu **producătorul** ■ sau cu **deținătorul** autorizației de **comercializare a produsului medicinal veterinar în cauză;**
- (d) solicitantul dispune de un sistem adecvat de păstrare a evidențelor care asigură respectarea cerințelor de la articolul 101;
- (e) solicitantul **are o declarație privind faptul că îndeplinește cerințele menționate la articolul 101.**

- (3) *Statele membre stabilesc procedurile de acordare, respingere, suspendare, revocare sau modificare a unei autorizații de distribuție angro.*
- (4) Durata procedurilor menționate la alineatul (3) nu depășește 90 de zile, după caz, de la data la care autoritatea competentă primește o cerere *în conformitate cu dreptul intern.*
- (5) Autoritatea competentă:
- (a) informează solicitantul cu privire la rezultatul evaluării;
 - (b) acordă, respinge *sau modifică* autorizația de distribuție angro; și
 - (c) încarcă informațiile relevante din autorizație în baza de date privind fabricația și distribuția angro *menționată la articolul 91.*

Articolul 101

Obligațiile distribuitorilor angro

- (1) *Distribuitorii angro obțin produse medicinale veterinare numai de la deținătorii unei autorizații de fabricație sau de la alți deținători ai unei autorizații de distribuție angro.*

- (2) *Un distribuitor angro furnizează produse medicinale veterinare numai persoanelor autorizate să desfășoare activități de vânzare cu amănuntul într-un stat membru în conformitate cu articolul 103 alineatul (1), altor distribuitori angro de produse medicinale veterinare și altor persoane sau entități în conformitate cu dreptul intern.*
- (3) *Deținătorul unei autorizații de distribuție angro are în mod permanent la dispoziția sa serviciile a cel puțin unei persoane responsabile pentru distribuția angro.*
- (4) *În limitele responsabilităților lor, distribuitorii angro asigură livrarea corespunzătoare și continuă a produselor medicinale veterinare persoanelor autorizate în conformitate cu articolul 103 alineatul (1), astfel încât nevoile privind sănătatea animalelor din statul membru relevant să fie acoperite.*
- (5) *Distribuitorii angro trebuie să respecte bunele practici de distribuție a produselor medicinale veterinare, astfel cum se menționează la articolul 99 alineatul (6).*
- (6) *Distribuitorii angro informează imediat autoritatea competentă și, după caz, deținătorul autorizației de comercializare cu privire la produsele medicinale veterinare pe care le primesc sau care le sunt oferite despre care constată sau au suspiciuni că sunt falsificate.*

- (7)** *Cu privire la fiecare tranzacție*, distribuitorul angro păstrează o evidență detaliată **■** cel puțin *în ceea ce privește* următoarele informații:
- (a) data tranzacției;
 - (b) denumirea produsului medicinal veterinar *inclusiv, după caz, forma farmaceutică și concentrația*;
 - (c) numărul seriei;
 - (d) data expirării produsului medicinal veterinar;
 - (e) cantitatea primită sau furnizată, *precizând dimensiunea ambalajului și numărul de ambalaje*;
 - (f) numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social al furnizorului în caz de cumpărare sau a destinatarului în caz de vânzare.
- (8)** Cel puțin o dată pe an, deținătorul unei autorizații de distribuție angro efectuează un audit detaliat al stocului și compară intrările și ieșirile înregistrate de produse medicinale *veterinare* cu produsele medicinale veterinare deținute în stoc la momentul respectiv. Orice discrepanțe constatate se înregistrează. Evidențele se păstrează pentru a fi puse la dispoziția autorităților competente în vederea inspectării timp de *cinci* ani.

Articolul 102

Comerțul paralel cu produse medicinale veterinare

- (1) Pentru comerțul paralel cu produse medicinale veterinare, distribuitorul angro se asigură că produsul medicinal veterinar pe care intenționează să îl procure dintr-un stat membru (denumit în continuare „statul membru de origine”) și pe care intenționează să-l distribuie în alt stat membru (denumit în continuare „statul membru de destinație”) au o origine comună cu produsul medicinal veterinar deja autorizat în statul membru de destinație. Produsele medicinale veterinare sunt considerate că au o origine comună în cazul în care îndeplinesc toate condițiile următoare:*
- (a) au aceeași compoziție calitativă și cantitativă de substanțe active și excipienți;*
 - (b) au aceeași formă farmaceutică;*
 - (c) au aceleași informații clinice și, dacă este cazul, aceeași perioadă de așteptare; și*
 - (d) au fost fabricate de către același producător sau de către un producător care își desfășoară activitatea sub licență, folosind aceeași formulă.*

- (2) *Produsul medicinal veterinar obținut dintr-un stat membru de origine respectă cerințele de etichetare și regimul lingvistic ale statului membru de destinație.*
- (3) *Autoritățile competente stabilesc proceduri administrative pentru comerțul paralel cu produse medicinale veterinare și procedura administrativă pentru aprobarea cererii de comerț paralel cu astfel de produse.*
- (4) *Autoritățile competente ale statului membru de destinație publică în baza de date de produse menționată la articolul 55 lista produselor medicinale veterinare care sunt comercializate în paralel în respectivul stat membru.*
- (5) *Un distribuitor angro care nu este deținătorul autorizației de comercializare notifică deținătorului autorizației de comercializare și autorității competente a statului membru de origine intenția sa de a comercializa în paralel produsul medicinal veterinar într-un stat membru de destinație.*

- (6) *Fiecare distribuitor angro care intenționează să comercializeze în paralel un produs medicinal veterinar într-un stat membru de destinație trebuie să respecte cel puțin următoarele obligații:*
- (a) *să depună o declarație la autoritatea competentă din statul membru de destinație și să ia măsurile adecvate pentru a se asigura că distribuitorul angro din statul membru de origine îl va ține la curent cu privire la toate eventualele probleme de farmacovigilență;*
 - (b) *să notifice deținătorul autorizației de comercializare din statul membru de destinație cu privire la produsul medicinal veterinar care urmează să fie procurat din statul membru de origine în vederea introducerii pe piață în statul membru de destinație, cu cel puțin o lună înainte de depunerea la autoritatea competentă a cererii de comerț paralel cu produsul medicinal veterinar respectiv;*
 - (c) *să transmită o declarație scrisă autorității competente a statului membru de destinație cu privire la faptul că deținătorul autorizației de comercializare din statul membru de destinație a fost informat în conformitate cu litera (b), împreună cu o copie a notificării respective;*

- (d) să nu comercializeze un produs medicinal veterinar care a fost rechemat de pe piața statului membru de origine sau de destinație din motive legate de calitate, siguranță sau eficacitate;*
 - (e) să colecteze informații despre evenimentele adverse suspectate și să le raporteze deținătorului autorizației de comercializare a produsului medicinal veterinar comercializat în paralel.*
- (7) Următoarele informații se atașează la lista menționată la alineatul (4) cu privire la toate produsele medicinale veterinare:*
- (a) denumirea produsului medicinal veterinar;*
 - (b) substanțele active;*
 - (c) formele farmaceutice;*
 - (d) clasificarea produselor medicinale veterinare în statul membru de destinație;*
 - (e) numărul autorizațiilor de comercializare pentru produsele medicinale veterinare în statul membru de origine;*

- (f) numărul autorizațiilor de comercializare pentru produsele medicinale veterinare în statul membru de destinație;*
 - (g) numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social ale distribuitorului angro din statul membru de origine și ale distribuitorului angro din statul membru de destinație.*
- (8) Prezentul articol nu se aplică produselor medicinale veterinare autorizate prin procedură centralizată.*

Secțiunea 2

Vânzarea cu amănuntul

Articolul 103

Vânzarea cu amănuntul a produselor medicinale veterinare și păstrarea evidențelor

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

- (b) denumirea produsului medicinal veterinar, *inclusiv forma farmaceutică și concentrația, după caz;*
 - (c) numărul seriei;
 - (d) cantitatea primită sau furnizată;
 - (e) numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social ale furnizorului în caz de cumpărare sau ale destinatarului în caz de vânzare;
 - (f) numele și *datele de contact ale* medicului veterinar care eliberează prescripția și, *dacă este cazul*, o copie a prescripției *veterinare*;
 - (g) *numărul autorizației de comercializare.*
- (4) *În cazul în care statele membre consideră că este necesar, acestea pot solicita comercianților cu amănuntul să păstreze o evidență detaliată cu privire la orice tranzacție cu produse medicinale veterinare care se eliberează fără prescripție veterinară.*

- (5) Cel puțin o dată pe an, comerciantul cu amănuntul efectuează un audit detaliat al stocului și compară intrările și ieșirile de produse medicinale veterinare înregistrate cu produsele medicinale veterinare deținute în stoc la momentul respectiv. Orice discrepanțe constatate se înregistrează. **Rezultatele auditului detaliat și** evidențele **menționate la alineatul (3) din prezentul articol** se păstrează pentru a fi puse la dispoziția autorităților competente în vederea inspectării în conformitate cu articolul 123 timp de **cinci** ani.
- (6) **Statele membre pot impune condiții, justificate din motive de protecție a sănătății publice, a sănătății animalelor sau a mediului, cu privire la comerțul cu amănuntul cu produse medicinale veterinare desfășurat pe teritoriul lor, sub rezerva conformității condițiilor respective cu dreptul Uniunii și în măsura în care condițiile respective sunt proporționale și nediscriminatorii.**

Articolul 104

Vânzarea cu amănuntul la distanță a produselor medicinale veterinare

- (1) Persoanele autorizate să furnizeze produse medicinale veterinare în conformitate cu articolul 103 alineatul (1) din prezentul regulament pot oferi produse medicinale veterinare prin intermediul serviciilor societății informaționale în sensul Directivei (UE) 2015/1535 a Parlamentului European și a Consiliului³¹ persoanelor fizice sau juridice stabilite în Uniune, cu condiția ca respectivele produse medicinale veterinare să **se elibereze fără prescripție veterinară în temeiul articolului 34 din prezentul regulament și să fie** conforme cu **prezentul regulament și cu legislația statului membru în care respectivele produse medicinale veterinare sunt comercializate cu amănuntul.**

³¹ Directiva (UE) 2015/1535 a Parlamentului European și a Consiliului din 9 septembrie 2015 referitoare la procedura de furnizare de informații în domeniul reglementărilor tehnice și al normelor privind serviciile societății informaționale (JO L 241, 17.9.2015, p. 1).

- (2) *Prin derogare de la alineatul (1) din prezentul articol, un stat membru poate permite persoanelor autorizate să furnizeze produse medicinale veterinare în conformitate cu articolul 103 alineatul (1) să ofere produse medicinale veterinare care se eliberează numai pe bază de prescripție veterinară în temeiul articolul 34 prin intermediul serviciilor societății informaționale, cu condiția ca statul membru să fi asigurat un sistem securizat pentru acest tip de furnizare. O astfel de permisiune se acordă numai persoanelor stabilite pe teritoriul lor, iar livrarea se poate face numai pe teritoriul statului membru respectiv.*
- (3) *Statul membru menționat la alineatul (2) se asigură că se aplică măsuri adaptate pentru a garanta că cerințele referitoare la o prescripție veterinară sunt respectate în ceea ce privește punerea la dispoziție prin intermediul serviciilor societății informaționale și notifică Comisia și alte state membre dacă se folosește de derogarea menționată la alineatul (2) și, în cazul în care este necesar, cooperează cu Comisia și cu alte state membre pentru a evita orice consecințe nedorite ale acestei furnizări. Statele membre stabilesc norme referitoare la sancțiuni corespunzătoare pentru a garanta că se respectă normele naționale adoptate, inclusiv norme privind retragerea unor astfel de permisiuni.*

- (4) ***Persoanele și activitățile menționate la alineatele (1) și (2) de la prezentul articol se supun controalelor menționate la articolul 123 efectuate de către autoritatea competentă a statului membru în care este stabilit comerciantul cu amănuntul.***
- (5) În plus față de cerințele privind informațiile prezentate la articolul 6 din Directiva 2000/31/CE a Parlamentului European și a Consiliului³², ***comercianții cu amănuntul*** care oferă produse medicinale veterinare ***prin intermediul serviciilor societății informaționale furnizează cel puțin următoarele informații:***
- (a) datele de contact ale autorității competente a statului membru în care este stabilit comerciantul cu amănuntul care oferă produsele medicinale veterinare;
 - (b) un link către site-ul statului membru în care este stabilit comerciantul, creat în conformitate cu alineatul (8) din prezentul articol;
 - (c) logoul comun creat în conformitate cu alineatul (6) din prezentul articol, afișat în mod clar pe fiecare pagină a site-ului care are legătură cu oferta de vânzare la distanță ■ a produselor medicinale veterinare și care conține un link către rubrica aferentă comerciantului cu amănuntul din lista comercianților cu amănuntul ***căroră li se permite să ofere produse medicinale veterinare spre vânzare la distanță*** menționată la alineatul (8) litera (c) din prezentul articol.

³² Directiva 2000/31/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 8 iunie 2000 privind anumite aspecte juridice ale serviciilor societății informaționale, în special ale comerțului electronic, pe piața internă („Directiva privind comerțul electronic”) (JO L 178, 17.7.2000, p. 1).

- (6) Comisia va crea un logo comun în temeiul alineatului (7), care să poată fi recunoscut în întreaga Uniune și care permite identificarea statului membru în care este stabilită persoana care oferă produse medicinale veterinare spre vânzare ■ la distanță ■ . Logoul se afișează în mod clar pe site-urile care oferă produse medicinale veterinare spre vânzare la distanță.
- (7) Prin intermediul unor acte de punere în aplicare, Comisia adoptă designul logoului comun **menționat la alineatul (6) din prezentul articol**. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).
- (8) Fiecare stat membru creează un site de internet destinat vânzării de produse medicinale veterinare la distanță, furnizând cel puțin următoarele informații:
- (a) informații privind dreptul său intern aplicabil oferirii de produse medicinale veterinare spre vânzare la distanță ■ prin intermediul serviciilor societății informaționale, **în conformitate cu alineatele (1) și (2)**, menționând inclusiv faptul că este posibil să existe diferențe între statele membre în ceea ce privește clasificarea furnizării de produse medicinale veterinare;

- (b) informații cu privire la logoul comun;
- (c) o listă de comercianți cu amănuntul stabiliți în statul membru și *căroră li se permite* să ofere produse medicinale veterinare spre vânzare la distanță ■ prin intermediul serviciilor societății informaționale în conformitate cu *alineatele* (1) și (2), precum și adresele site-urilor de internet ale respectivilor comercianți cu amănuntul.

■

- (9) Agenția creează un site de internet pentru transmiterea de informații cu privire la logoul comun. Site-ul Agenției menționează în mod explicit că site-urile statelor membre conțin informații cu privire la persoanele *căroră li se permite* să ofere produse medicinale veterinare spre vânzare la distanță ■ prin intermediul serviciilor societății informaționale în statul membru în cauză.
- (10) Statele membre pot impune condiții, justificate din motive de protecție a sănătății publice, pentru comercializarea cu amănuntul, pe teritoriul lor, a produselor medicinale veterinare oferite spre vânzare la distanță ■ prin intermediul serviciilor societății informaționale.
- (11) *Site-urile create de statele membre conțin un link către site-ul Agenției creat în conformitate cu alineatul (9).*

Articolul 105
Prescripțiile veterinare

- (1) *Prescripția veterinară pentru un produs medicinal antimicrobian pentru metafilaxie se eliberează numai după diagnosticarea unei boli infecțioase de către un medic veterinar.*
- (2) *Medicul veterinar trebuie să fie în măsură să furnizeze o justificare pentru prescrierea produselor medicinale veterinare antimicrobiene, în special pentru metafilaxie și profilaxie.*
- (3) *O prescripție veterinară se emite numai în urma unei examinări clinice sau a oricărei alte evaluări corespunzătoare de către un medic veterinar a stării de sănătate a animalului sau a grupului de animale.*
- (4) *Prin derogare de la articolul 4 alineatul (33) și de la alineatul (3) din prezentul articol, un stat membru poate permite ca o prescripție veterinară să fie emisă de către un profesionist, altul decât un medic veterinar, care este calificat în acest sens în conformitate cu dreptul intern în vigoare la data intrării în vigoare a prezentului regulament. Prin astfel de prescripții sunt valabile numai în statul membru respectiv, și nu se pot prescrie produse medicinale antimicrobiene și nici alte produse medicinale veterinare în cazul cărora este necesară diagnosticarea de către un medic veterinar.*

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

- (5) O prescripție veterinară conține cel puțin următoarele elemente **■** :
- (a) identificarea animalului ***sau a grupurilor de animale care urmează să fie tratate;***
 - (b) numele și datele de contact complete ale proprietarului sau ale deținătorului de animale;
 - (c) data emiterii;
 - (d) numele și ***datele de contact*** complete ***ale medicului veterinar, inclusiv, în cazul în care este disponibil, numărul profesional;***
 - (e) semnătura sau o formă electronică echivalentă de identificare a ***medicului veterinar;***
 - (f) denumirea produsului medicinal prescris, ***inclusiv substanțele sale active;***
 - (g) forma farmaceutică ***și concentrația;***
 - (h) ***cantitatea prescrisă sau numărul de ambalaje, inclusiv dimensiunea lor;***

■

- (i) posologia;
- (j) *pentru speciile de animale de la care se obțin produse alimentare, perioada de așteptare, chiar dacă această perioadă este zero;*
- (k) orice atenționări necesare *pentru a asigura utilizarea adecvată, inclusiv, dacă este cazul, pentru a asigura utilizarea prudentă a antimicrobienelor;*
- (l) în cazul în care un produs medicinal este prescris *în conformitate cu articolele 112, 113 și 114*, o declarație în acest sens;
- (m) *în cazul în care un produs medicinal este prescris în conformitate cu articolul 107 alineatele (3) și (4), o declarație în acest sens.*

■

- (6) ■ Cantitatea de produse medicinale veterinare prescrisă ■ se *limitează* la cantitatea necesară pentru tratamentul sau terapia în cauză. *În ceea ce privește produsele medicinale antimicrobiene pentru metafilaxie sau profilaxie, acestea se prescriu doar pentru o durată limitată, care să acopere perioada de risc.*

- (7) Prescripțiile veterinare *emise în conformitate cu alineatul (3)* sunt recunoscute în întreaga Uniune. ■
- (8) *Comisia poate, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, să stabilească un format standard pentru cerințele stabilite la alineatul (5) din prezentul articol. Acest format standard este, de asemenea, pus la dispoziție în versiune electronică. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).*
- (9) *Produsul medicinal veterinar prescris se furnizează în conformitate cu dreptul intern aplicabil.*
- (10) *Prescripția veterinară pentru produsele medicinale antimicrobiene este valabilă timp de cinci zile de la data eliberării sale.*
- (11) *În plus față de cerințele prevăzute la prezentul articol, statele membre pot stabili norme privind păstrarea evidențelor de către medicii veterinari atunci când eliberează prescripții veterinare.*
- (12) *Fără a aduce atingere dispozițiilor articolul 34, un produs medicinal veterinar clasificat ca eliberându-se numai pe bază de prescripție veterinară în temeiul articolului respectiv poate fi administrat fără prescripție veterinară personal de un medic veterinar, cu excepția cazului în care se prevede altfel în temeiul dreptului intern aplicabil. Medicul veterinar păstrează evidența acestor administrări personale fără prescripție în conformitate cu dreptul intern aplicabil.*

Secțiunea 3

Utilizare

Articolul 106

Utilizarea produselor medicinale veterinare

- (1) Produsele medicinale veterinare se utilizează în conformitate cu condițiile autorizației de comercializare.
- (2) *Utilizarea produselor medicinale veterinare în conformitate cu prezenta secțiune nu aduce atingere articolelor 46 și 47 din Regulamentul (UE) 2016/429.*
- (3) Statele membre *pot stabili orice* proceduri *pe care le consideră necesare* pentru *punerea în aplicare a articolelor 110-114 și 116*.
- (4) *Statele membre pot, în cazuri justificate corespunzător, să decidă că un produs medicinal veterinar se administrează numai de către un medic veterinar.*

- (5) *Produsele medicinale veterinare imunologice inactivate menționate la articolul 2 alineatul (3) se utilizează la animalele respective doar în circumstanțe excepționale, în conformitate cu o prescripție veterinară, și în cazul în care nu este autorizat niciun produs medicinal veterinar imunologic pentru speciile-țintă de animale și pentru indicația respectivă.*
- (6) *Comisia adoptă acte delegate în conformitate cu articolul 147 pentru completarea prezentului articol, după cum este necesar, care stabilesc normele cu privire la măsurile adecvate pentru a asigura utilizarea eficientă și în condiții de siguranță a produselor medicinale veterinare autorizate și prescrise pentru administrare orală pe alte căi decât furajele medicamentate, precum amestecarea apei de băut cu un produs medicinal veterinar sau amestecarea manuală a unui produs medicinal veterinar în furaje, care sunt administrate de către deținătorul de animale unor animale de la care se obțin produse alimentare. Atunci când adoptă respectivele acte delegate, Comisia ia în considerare avizul științific al Agenției.*

Articolul 107

Utilizarea produselor medicinale antimicrobiene

- (1) Produsele medicinale antimicrobiene nu se administrează ca procedură de rutină și nu sunt folosite pentru a compensa lipsa de igienă, creșterea neadecvată a animalelor sau lipsa îngrijirii și nici pentru a compensa proasta gestionare agricolă.*
- (2) Produsele medicinale antimicrobiene nu se utilizează la animale ca promotori de creștere sau pentru a crește randamentul producției.*
- (3) Produsele medicinale antimicrobiene nu se utilizează pentru profilaxie decât în cazuri excepționale, pentru administrarea la un singur animal sau la un număr limitat de animale, atunci când riscul unei infecții sau al unei boli infecțioase este foarte ridicat, iar consecințele sale pot fi grave.*

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

- (4) *Produsele medicinale antimicrobiene se utilizează pentru metafilaxie numai atunci când riscul de răspândire a unei infecții sau a unei boli infecțioase în grupul de animale este ridicat și în cazul în care nu sunt disponibile alternative adecvate. Statele membre pot oferi ghiduri în ceea ce privește alte alternative adecvate și sprijină activ elaborarea și aplicarea unor ghiduri care să promoveze înțelegerea factorilor de risc asociați metafilaxiei și să includă criterii pentru punerea în practică a acestora.*
- (5) *Produsele medicinale care conțin antimicrobienele desemnate menționate la articolul 37 alineatul (5) nu se utilizează în conformitate cu articolele 112, 113 și 114.*
- (6) *Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare și luând în considerare avizul științific al Agenției, creează o listă a antimicrobienelor care:*
- (a) *nu se folosesc în conformitate cu articolele 112, 113 și 114; sau*
- (b) *se folosesc doar în conformitate cu articolele 112, 113 și 114, sub rezerva anumitor condiții;*

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

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

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

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

- (8) *Măsurile adoptate de statele membre în temeiul alineatului (7) trebuie să fie proporționale și justificate.*
- (9) *Statul membru informează Comisia cu privire la toate măsurile pe care le-a adoptat în temeiul alineatului (7).*

Articolul 108

Păstrarea evidențelor de către proprietarii și deținătorii de animale de la care se obțin produse alimentare

- (1) Proprietarii sau, în cazul în care animalele nu sunt crescute de către proprietari, deținătorii de animale de la care se obțin produse alimentare păstrează o evidență a produselor medicinale ■ pe care le utilizează și, dacă este cazul, o copie a prescripției veterinare.
- (2) **Registrul menționat la alineatul (1) include:**
- (a) data **primei administrări a** produsului medicinal ■ la **animale**;
 - (b) denumirea produsului medicinal ■ ;
 - (c) cantitatea de produs medicinal ■ administrată;
 - (d) numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social ale furnizorului;

- (e) *dovada achiziționării produselor medicinale veterinare pe care le folosesc;*
 - (f) *identificarea animalului sau a grupului de animale tratate;*
 - (g) *numele și datele de contact ale medicului veterinar care a prescris produsul medicinal ■ , dacă este cazul ■ ;*
 - (h) *perioada de așteptare, chiar dacă această perioadă este zero;*
 - (i) *durata tratamentului.*
- (3) *În cazul în care informațiile care trebuie să fie înregistrate în conformitate cu alineatul (2) din prezentul articol sunt deja disponibile pe copia unei prescripții veterinare sau într-un registru ținut la fermă sau, pentru ecvidee, dacă sunt înregistrate în documentul unic de identificare pe viață menționat la articolul 8 alineatul (4), nu este nevoie ca aceste informații să fie înregistrate separat.*
- (4) *Statele membre pot stabili cerințe suplimentare pentru ținerea evidențelor de către proprietarii și deținătorii de animale de la care se obțin produse alimentare.*
- (5) *Informațiile din aceste evidențe se păstrează pentru a fi puse la dispoziția autorităților competente în vederea inspectării în conformitate cu articolul 123 timp de cel puțin cinci ani.*

Articolul 109

Obligația de a păstra evidențe pentru ecvidee

- (1) Comisia adoptă acte delegate în conformitate cu articolul 147 pentru a completa prezentul regulament în ceea ce privește conținutul și formatul informațiilor necesare în vederea aplicării articolului 112 alineatul (4) și a articolului 115 alineatul (5) și care urmează să fie incluse în documentul unic de identificare pe viață menționat la articolul 8 alineatul (4).**
- (2) Prin intermediul unor acte de punere în aplicare, Comisia adoptă formulare standard pentru introducerea informațiilor necesare în vederea aplicării articolului 112 alineatul (4) și a articolului 115 alineatul (5) și care urmează să fie incluse în documentul unic de identificare pe viață menționat la articolul 8 alineatul (4). Respectivetele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).**

Articolul 110

Utilizarea *produselor medicinale veterinare* imunologice

- (1) Autoritățile competente pot, în conformitate cu dreptul ■ intern *aplicabil*, să interzică fabricarea, importul, *distribuția, posesia*, vânzarea, punerea la dispoziție sau utilizarea *produselor medicinale veterinare* imunologice pe ■ teritoriul lor sau pe o parte a acestuia dacă este îndeplinită cel puțin una dintre următoarele condiții:
- (a) administrarea produsului la animale poate interfera cu punerea în aplicare a unui program național de diagnostic, control sau eradicare a unor boli ale animalelor;
 - (b) administrarea produsului la animale poate provoca dificultăți în certificarea absenței *bolii la animalele* vii sau în *contaminarea* alimentelor sau a altor produse obținute de la animalele tratate;
 - (c) *tulpinile agenților patogeni* față de care produsul este destinat să confere imunitate *sunt* în mare măsură *absente ca răspândire geografică* pe teritoriul în cauză.

- (2) *Prin derogare de la articolul 106 alineatul (1) din prezentul regulament și în lipsa unui produs medicinal veterinar de tipul celor menționate la articolul 116 din prezentul regulament, în cazul apariției unui focar al unei boli la articolul 5 din Regulamentul (UE) 2016/429 sau al unei boli emergente în sensul articolului 6 din regulamentul menționat, o autoritate competentă poate permite utilizarea unui produs medicinal veterinar imunologic care nu este autorizat în cadrul Uniunii.*
- (3) *Prin derogare de la articolul 106 alineatul (1) din prezentul regulament, în cazul în care un produs medicinal veterinar imunologic a fost autorizat, dar nu mai este disponibil în cadrul Uniunii pentru o boală care nu este menționată la articolul 5 sau 6 din Regulamentul (UE) 2016/429, dar care este deja prezentă în Uniune, o autoritate competentă, din rațiuni care țin de sănătatea și bunăstarea animalelor și de sănătatea publică, poate să permită, pentru fiecare caz în parte, utilizarea unui produs medicinal veterinar imunologic care nu este autorizat în cadrul Uniunii.*
- (4) *Autoritățile competente informează Comisia fără întârziere atunci când se aplică alineatele (1), (2) sau (3), și transmit, de asemenea, informații privind condițiile impuse pentru punerea în aplicare a dispozițiilor menționate.*

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

Articolul 111

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

- (1) Un medic veterinar care prestează servicii într-un alt stat membru decât cel în care este stabilit (denumit în continuare „statul membru-gazdă”) **are dreptul de a deține și de a administra** produse medicinale veterinare **care nu sunt** autorizate în statul membru-gazdă la animale **sau grupuri de animale** care se află în îngrijirea medicului veterinar, în cantitatea necesară, **care să nu depășească cantitatea cerută de** tratamentul **prescris de medicul veterinar, cu condiția îndeplinirii următoarelor** condiții:
- (a) *pentru produsul medicinal veterinar care urmează să fie administrat animalelor a fost acordată o autorizație* de comercializare de către autoritățile competente ale statului membru **în care este stabilit medicul veterinar** sau de către Comisie;

- (b) produsele medicinale veterinare *în cauză* sunt transportate de către medicul veterinar în ambalajul *lor* original;

■

- (c) medicul veterinar urmează bunele practici veterinare aplicate în statul membru-*gazdă*;
- (d) *medicul veterinar fixează perioada de așteptare specificată pe eticheta sau prospectul pentru produsul medicinal veterinar utilizat;*
- (e) medicul veterinar nu comercializează cu amănuntul niciun produs medicinal veterinar vreunui proprietar sau deținător de animale tratate în statul membru-gazdă cu excepția cazului în care acest fapt este permis în temeiul normelor statului membru-gazdă ■ .

■

- (2) Alineatul (1) nu se aplică produselor medicinale veterinare imunologice, *cu excepția cazului toxinelor și serurilor*.

Articolul 112

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

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

(a) **un produs medicinal veterinar autorizat în temeiul prezentului regulament în statul membru relevant sau într-un alt stat membru pentru a fi utilizat la aceeași specie sau la o altă specie de animale, pentru aceeași indicație sau pentru o altă indicație;**

■

- (b) în cazul în care nu există niciun produs medicinal veterinar dintre cele menționate la litera (a) de la prezentul alineat, un medicament **de uz uman autorizat în conformitate cu Directiva 2001/83/CE sau în temeiul Regulamentului (CE) nr. 726/2004;**

(c) *în cazul în care nu există niciun produs medicinal dintre cele menționate la litera (a) sau (b), un produs medicinal veterinar preparat extemporaneu, în conformitate cu indicațiile unei prescripții veterinare.*

- (2) *Cu excepția cazului produselor medicinale veterinare imunologice, atunci când nu sunt disponibile produsele medicinale menționate la alineatul (1), medicul veterinar responsabil poate, pe răspunderea sa personală directă și în special pentru a evita provocarea unei suferințe inacceptabile, să trateze, în mod excepțional, un animal de la care nu se obțin produse alimentare cu un produs medicinal veterinar autorizat într-o țară terță pentru aceeași specie de animale și aceeași indicație.*
- (3) Medicul veterinar poate administra produsul medicinal personal sau, asumându-și răspunderea, poate însărcina o altă persoană să facă acest lucru, *în conformitate cu dreptul intern.*
- (4) ■ Prezentul articol se aplică, de asemenea, în cazul tratamentului administrat de către un medic veterinar unui animal din *specia* ecvină, cu condiția ca acesta să *fie* declarat ■ ca nefiind destinat tăierii pentru consumul uman *în documentul unic de identificare pe viață menționat la articolul 8 alineatul (4).*

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

Articolul 113

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

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

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

■

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

- (3) **■** Medicul veterinar poate administra produsul medicinal personal sau, asumându-și răspunderea, poate însărcina o altă persoană să facă acest lucru, *în conformitate cu dreptul intern.*
- (4) Substanțele active din punct de vedere farmacologic incluse în produsul medicinal utilizat în conformitate cu *alineatele (1) și (2)* din prezentul articol sunt *permise în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009, precum și cu orice act adoptat în temeiul acestuia.*
-
- (5) *Prezentul articol se aplică, de asemenea, în cazul în care un produs medicinal veterinar autorizat nu este disponibil în statul membru relevant.*

Articolul 114

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

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

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

- (2) *Prin derogare de la alineatul (1) literele (b) și (c) și până la întocmirea listei menționate la alineatul (3), medicul veterinar responsabil poate, pe răspunderea sa personală directă și în special pentru a evita provocarea unei suferințe inacceptabile, să trateze, în mod excepțional, speciile de animale acvatice de la care se obțin produse alimentare dintr-o anumită exploatație cu următoarele produse medicinale:*
- (a) *un produs medicinal veterinar autorizat în temeiul prezentului regulament în statul membru relevant sau în alt stat membru pentru a fi utilizat la o specie de animale terestre de la care se obțin produse alimentare;*
- (b) *în cazul în care nu există niciun produs medicinal veterinar dintre cele menționate la litera (a) de la prezentul alineat, un medicament de uz uman autorizat în conformitate cu Directiva 2001/83/CE sau cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004.*

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

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

- (a) riscurile pentru mediu dacă speciile de animale acvatice de la care se obțin produse alimentare sunt tratate cu astfel de substanțe;*
- (b) impactul asupra sănătății animalelor și asupra sănătății publice, dacă speciile de animale acvatice de la care se obțin produse alimentare care sunt afectate nu pot primi un antimicrobian inclus pe listă în conformitate cu articolul 107 alineatul (6);*

- (c) *disponibilitatea sau absența altor produse medicinale, tratamente sau măsuri pentru prevenirea sau tratamentul bolilor sau a anumitor indicații la speciile de animale acvatice de la care se obțin produse alimentare.*
- (4) *Cu excepția produselor medicinale veterinare imunologice, atunci când nu sunt disponibile produsele medicinale la care se face referire la alineatele (1) și (2), medicul veterinar responsabil poate, pe răspunderea sa personală directă și în special pentru a evita provocarea unei suferințe inacceptabile, să trateze, în mod excepțional, speciile de animale acvatice de la care se obțin produse alimentare cu un produs medicinal veterinar autorizat într-o țară terță pentru aceeași specie și aceeași indicație.*
- (5) *Medicul veterinar poate administra produsul medicinal personal sau, asumându-și răspunderea, poate însărcina o altă persoană să facă acest lucru, în conformitate cu dreptul intern.*
- (6) *Substanțele active din punct de vedere farmacologic incluse în produsul medicinal utilizat în conformitate cu alineatele (1), (2) și (4) din prezentul articol sunt permise în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009, precum și cu orice act adoptat în temeiul acestuia.*
- (7) *Acest articol se aplică, de asemenea, în cazul în care un produs medicinal veterinar autorizat nu este disponibil în statul membru relevant.*

Articolul 115

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

- (1) În sensul articolelor 113 *și 114*, cu excepția cazului în care un produs medicinal utilizat are o perioadă de așteptare menționată în rezumatul caracteristicilor produsului pentru speciile ***de animale*** în cauză, medicul veterinar stabilește o perioadă de așteptare în conformitate cu următoarele criterii:
- (a) pentru carnea și organele provenite ***de la*** mamifere și păsări ***de curte și vânat de crescătorie cu pene*** de la care se obțin produse alimentare, perioada de așteptare este cel puțin:
- (i) cea mai lungă perioadă de așteptare pentru ***carne și organe*** menționată în rezumatul caracteristicilor produsului, înmulțită cu 1,5;
- (ii) 28 de zile, în cazul în care produsul medicinal nu este autorizat pentru ***animalele*** de la care se obțin produse alimentare;
- (iii) ***o zi, dacă produsul medicinal are o perioadă de așteptare cu valoarea zero și este utilizat pentru o familie taxonomică diferită de speciile-țintă pentru care este autorizat;***

- (b) pentru ***laptele de la animale*** care produc lapte pentru consum uman, perioada de așteptare este cel puțin:
- (i) cea mai lungă perioadă de așteptare ***pentru lapte*** menționată în rezumatul caracteristicilor produsului pentru orice specie de ***animale***, înmulțită cu 1,5;
 - (ii) șapte zile, în cazul în care produsul medicinal nu este autorizat pentru ***animale care produc lapte pentru consum uman***;
 - (iii) ***o zi, dacă produsul medicinal are o perioadă de așteptare zero***;
- (c) pentru ***ouăle de la animale*** care produc ouă pentru consum uman, perioada de așteptare este cel puțin:
- (i) cea mai lungă perioadă de așteptare ***pentru ouă*** menționată în rezumatul caracteristicilor produsului pentru ***orice specie de animale***, înmulțită cu 1,5;
 - (ii) ***10 zile***, în cazul în care produsul nu este autorizat pentru ***animale*** care produc ***ouă pentru consum uman***;
- (d) pentru ***speciile acvatice care produc carne*** pentru consum uman, **█** perioada de așteptare este cel puțin:
- (i) cea mai lungă perioadă de așteptare pentru oricare dintre speciile acvatice indicate în rezumatul caracteristicilor produsului, înmulțită cu ***1,5***; și exprimată ca **█** grade-zile; **█**

I

- (ii) *în cazul în care produsul medicinal este autorizat pentru speciile de animale terestre de la care se obțin produse alimentare, cea mai lungă perioadă de așteptare pentru oricare dintre speciile de animale de la care se obțin produse alimentare indicată în rezumatul caracteristicilor produsului, înmulțită cu 50 și exprimată ca grade-zile, dar fără să depășească 500 grade-zile;*
- (iii) *500 grade-zile, în cazul în care produsul medicinal nu este autorizat pentru speciile de animale de la care se obțin produse alimentare;*
- (iv) *25 grade-zile, dacă cea mai mare perioadă de așteptare pentru orice specie de animale este zero.*

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

- (3) Comisia adoptă acte delegate în conformitate cu articolul 147 în scopul de a modifica prezentul articol prin modificarea normelor menționate la alineatele (1) **și (4)** din respectivul articol, în funcție de noile dovezi științifice.
- (4) Pentru albine, medicul veterinar stabilește perioada de așteptare adecvată prin evaluarea situației specifice a stupului sau a stupilor, de la caz la caz **și în special a riscului de reziduuri în miere sau în orice alte produse alimentare recoltate din stupi destinate consumului uman.**
-
- (5) Prin derogare de la **articolul 113 alineatele (1) și (4)**, Comisia întocmește, **prin intermediul unor acte de punere în aplicare**, o listă de substanțe **■** care sunt esențiale pentru tratamentul ecvideelor, sau care aduc un beneficiu clinic suplimentar în raport cu alte opțiuni de tratament disponibile pentru ecvidee **și ■** pentru care perioada de așteptare pentru ecvidee este de **■ șase luni ■**. Respectivetele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 145 alineatul (2).



Articolul 116

Situația sanitară

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



Articolul 117

Colectarea și eliminarea deșeurilor de produse medicinale veterinare

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

Articolul 118

Animale sau produse de origine animală importate în Uniune

- (1) *Articolul 107 alineatul (2) se aplică, mutatis mutandis, în ceea ce privește animalele sau produsele de origine animală exportate din țări terțe în Uniune, iar operatorii din țări terțe nu trebuie să utilizeze antimicrobienele desemnate menționate la articolul 37 alineatul (5) în ceea ce privește animalele sau produsele de origine animală exportate din astfel de țări terțe în Uniune.*
- (2) *Comisia adoptă acte delegate în conformitate cu articolul 147 pentru completarea prezentului articol, specificând normele detaliate necesare referitoare la aplicarea alineatului (1) de la prezentul articol.*

Secțiunea 4

Publicitatea

Articolul 119

Publicitatea pentru produsele medicinale veterinare

- (1) ***Numai produsele medicinale veterinare care sunt autorizate sau înregistrate într-un stat membru pot beneficia de publicitate în acel stat membru, cu excepția cazului în care autoritatea competentă decide altfel, în conformitate cu dreptul intern aplicabil.***
- (2) Publicitatea pentru un produs medicinal veterinar redă în mod clar faptul că ea vizează promovarea ***furnizării***, vânzării, ***prescrierii***, ***distribuției*** sau utilizării produsului medicinal veterinar.
- (3) ***Publicitatea nu trebuie formulată astfel încât să sugereze că respectivul produs medicinal veterinar ar putea reprezenta un furaj sau un biocid.***
- (4) Publicitatea ***respectă*** rezumatul caracteristicilor produsului ***căruia i se face publicitate.***

- (5) *Publicitatea nu include informații, în nicio formă, care ar putea fi înșelătoare sau ar putea conduce la o utilizare incorectă a produsului medicinal veterinar.*
- (6) *Publicitatea încurajează utilizarea responsabilă a produsului medicinal veterinar, prezentându-l în mod obiectiv și fără a-i exagera proprietățile.*
- (7) *Suspendarea unei autorizații de comercializare exclude, în timpul perioadei de suspendare, orice formă de publicitate a produsului medicinal veterinar în statul membru în care acesta este suspendat.*
- (8) *Produsele medicinale veterinare nu se distribuie în scopuri promoționale, cu excepția unor cantități mici de mostre.*
- (9) *Produsele medicinale veterinare antimicrobiene nu se distribuie în scopuri promoționale ca mostre și sub nici o altă formă de prezentare.*
- (10) *Mostrele menționate la alineatul (8) se etichetează în mod corespunzător, cu indicația că reprezintă mostre, și se înmânează direct medicilor veterinari sau altor persoane care au permisiunea să furnizeze astfel de produse medicinale veterinare, în timpul evenimentelor sponsorizate, sau de către reprezentanți de vânzare, în cursul vizitelor lor.*

Articolul 120

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

- (1) ■ **Publicitatea pentru ■ produsele medicinale veterinare *care se eliberează numai pe bază de prescripție veterinară în conformitate cu articolul 34 este permisă numai atunci când se adresează exclusiv următoarelor persoane:***
- (a) *medicilor veterinari;*
 - (b) *persoanelor care sunt autorizate să furnizeze produse medicinale veterinare în conformitate cu dreptul intern.*
- (2) ***Prin derogare de la alineatul 1 din prezentul articol, publicitatea pentru produse medicinale veterinare care se eliberează numai pe bază de prescripție veterinară în conformitate cu articolul 34 adresată deținătorilor de animale profesioniști poate fi permisă de către statul membru, dacă sunt îndeplinite următoarele condiții:***
- (a) *publicitatea este limitată la produsele medicinale veterinare imunologice;*

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

Articolul 121

Promovarea produselor medicinale utilizate la animale

- (1) În cazul promovării produselor medicinale către persoane calificate să le prescrie sau să le furnizeze în conformitate cu prezentul regulament, persoanelor în cauză nu li se pot furniza, oferi sau promite cadouri, avantaje pecuniare sau beneficii în natură, cu excepția cazului în care acestea au o valoare simbolică și sunt relevante pentru practica prescrierii sau a furnizării de produse medicinale.**
- (2) Persoanele calificate să prescrie sau să furnizeze produse medicinale astfel cum se menționează la alineatul (1) nu solicită și nu acceptă niciun stimulent interzis în temeiul alineatului respectiv.**
- (3) Alineatul (1) nu împiedică oferirea de ospitalitate, în mod direct sau indirect, la evenimente în scopuri pur profesionale și științifice. Această ospitalitate este întotdeauna limitată strict la obiectivele principale ale evenimentului.**
- (4) Alineatele (1), (2) și (3) nu aduc atingere măsurilor în vigoare sau practicilor comerciale din statele membre referitoare la prețuri, adaosuri și reduceri.**

Articolul 122

Punerea în aplicare a dispozițiilor privind publicitatea

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

Capitolul VIII
Inspecții și controale

Articolul 123
Controale

- (1) Autoritățile competente *desfășoară* controale *asupra următoarelor persoane:*
- (a) producătorii *și* importatorii *de produse medicinale veterinare și de substanțe active;*
 - (b) *distribuitorii de substanțe active;*
 - (c) deținătorii autorizațiilor de comercializare;
 - (d) *deținătorii unei autorizații de distribuție angro;*
 - (e) *comercianții cu amănuntul;*
 - (f) *proprietarii și deținătorii de animale de la care se obțin produse alimentare;*
 - (g) *medicii veterinari;*
 - (h) *deținătorii unui certificat de înregistrare pentru produse medicinale veterinare homeopate;*
 - (i) *deținătorii de produse medicinale veterinare menționați la articolul 5 alineatul (6); și*
 - (j) *orice alte persoane care au obligații în temeiul prezentului regulament.*

- (2) *Controalele menționate la alineatul (1) se efectuează în mod regulat, în funcție de riscuri, pentru a verifica dacă persoanele menționate la alineatul (1) respectă prezentul regulament.*
- (3) Controalele în funcție de riscuri prevăzute la alineatul (2) se efectuează de către autoritățile competente ținând seama de *cel puțin*:
- (a) *riscurile intrinseci* ■ asociate cu activitățile *persoanelor menționate la alineatul (1)* și cu locul de desfășurare a activităților *lor*;
 - (b) istoricul înregistrărilor în ceea ce privește controalele asupra *persoanelor menționate la alineatul (1)* și conformitate *anterioară* ■ ;
 - (c) orice informații care ar putea indica neconformități ■ ;
 - (d) impactul potențial al *neconformității* ■ asupra *sănătății publice, asupra sănătății și bunăstării* animalelor și *asupra mediului*.
- (4) De asemenea, *controalele* pot fi efectuate la solicitarea unei ■ autorități competente *a unui alt stat membru*, a Comisiei sau a Agenției.

- (5) **Controalele** se efectuează de reprezentanți ■ ai autorității competente ■ .
- (6) **În cadrul controalelor se pot efectua inspecții. Astfel de inspecții pot fi neanunțate. În timpul acestor inspecții, reprezentanții autorității competente sunt abilitați cel puțin:**
- (a) să inspecteze **sediile, echipamentele, mijloacele de transport, înregistrările, documentele și sistemele legate de obiectivul inspecției;**
 - (b) **să inspecteze și** să ia preleveze probe ■ cu scopul de a le supune unei analize independente efectuate de un laborator oficial pentru controlul produselor medicinale (OMCL) sau de un laborator desemnat în acest scop de către un stat membru;
 - (c) **să documenteze orice probe considerate necesare;**
 - (d) **să efectueze aceleași controale la** orice părți care desfășoară **sarcinile necesare în temeiul prezentului regulament cu, pentru sau în numele persoanelor menționate la alineatul (1).**

- (7) *Reprezentanții autorităților competente păstrează o evidență a fiecărui control efectuat și, atunci când este necesar, redactează un raport. Persoana menționată la alineatul (1) este informată imediat în scris de către autoritatea competentă cu privire la orice caz de neconformitate identificat prin intermediul controalelor și are posibilitatea de a depune observații într-un termen stabilit de autoritatea competentă.*
- (8) *Autoritățile competente dispun de proceduri sau mecanisme pentru a se asigura că personalul care efectuează controalele nu se află în niciun conflict de interese.*

I

Articolul 124

Audituri efectuate de Comisie

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

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



Articolul 125

Certificat de conformitate

■ Pentru a verifica dacă datele transmise în vederea obținerii unui certificat de conformitate cu monografiile din Farmacopeea Europeană, organismul de standardizare pentru nomenclaturi și norme de calitate în sensul Convenției referitoare la elaborarea unei farmacopei europene acceptate prin Decizia 94/358/CE³³ a Consiliului [Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și a Asistenței Medicale (EDQM)] poate solicita Comisiei sau Agenției să solicite o inspecție ***din partea unei autorități competente*** atunci când materialul de start în cauză face obiectul unei monografii din Farmacopeea Europeană. ■

³³ Decizia 94/358/CE a Consiliului din 16 iunie 1994 de acceptare, în numele Comunității Europene, a Convenției privind elaborarea unei farmacopei europene (JO L 158, 25.6.1994, p. 17).

Articolul 126

Norme specifice privind inspecțiile de farmacovigilență

- (1) ***Autoritățile competente și Agenția se asigură*** că toate dosarele standard ale sistemului de farmacovigilență din Uniune ■ sunt verificate în mod regulat ***și că sistemele de farmacovigilență sunt aplicate corect.***
- (2) ***Agenția coordonează și autoritățile competente efectuează inspecțiile vizând sistemele de farmacovigilență pentru produsele medicinale veterinare autorizate în conformitate cu articolul 44.***
- (3) ***Autoritățile competente efectuează inspecțiile vizând sistemele de farmacovigilență pentru produsele medicinale veterinare autorizate în conformitate cu articolele 47, 49, 52 și 53.***
- (4) ***Autoritățile competente ale statelor membre în care se află dosarele standard ale sistemului de farmacovigilență efectuează inspecțiile dosarelor standard ale sistemului de farmacovigilență.***

- (5) ***Fără a aduce atingere alineatului (4) de la prezentul articol și în conformitate cu articolul 80, o autoritate competentă poate participa la orice inițiativă de repartizare a sarcinilor și delegare a responsabilităților împreună cu alte autorități competente pentru a evita dublarea inspecțiilor sistemelor de farmacovigilență.***
- (6) Rezultatele inspecțiilor de farmacovigilență se ***înregistrează*** în baza de date de farmacovigilență, ***astfel cum se menționează la articolul 74.***

Articolul 127

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

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

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

Articolul 128

Dovada calității produsului la produsele medicinale veterinare imunologice

- (1) În vederea aplicării **articolului 127 alineatul (1)**, autoritățile competente pot solicita deținătorului unei autorizații de comercializare pentru produse medicinale veterinare imunologice să transmită autorităților competente copii ale tuturor rapoartelor de control semnate de persoana calificată în conformitate cu articolul 97.
- (2) Deținătorul unei autorizații de comercializare pentru **produse medicinale veterinare** imunologice se asigură că se păstrează în stoc un număr adecvat de probe reprezentative din fiecare serie de produs medicinal veterinar cel puțin până la data expirării și, la cerere, furnizează cu promptitudine probele autorităților competente.

- (3) În cazul în care este necesar din motive legate de sănătatea oamenilor sau a animalelor, o autoritate competentă poate solicita deținătorului unei autorizații de comercializare pentru un produs medicinal veterinar imunologic să transmită probe din seriile de produs în vrac sau de produse medicinale veterinare **imunologice** în vederea efectuării de controale de către un laborator oficial pentru controlul produselor medicinale, înainte ca produsul să fie introdus ■ pe piață.
- (4) La solicitarea **unei autorități** competente, deținătorul autorizației de comercializare furnizează cu promptitudine probele menționate la alineatul (2), împreună cu rapoartele de control menționate **la alineatul (1), pentru efectuarea unor teste de control**. Autoritatea competentă informează autoritățile competente din alte state membre în care produsul medicinal veterinar **imunologic** este autorizat, precum și Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și a Asistenței Medicale (EDQM) **și Agenția, în cazul în care** produsul medicinal veterinar **imunologic este autorizat prin procedură centralizată**, cu privire la intenția sa de a controla seriile **de produs medicinal veterinar imunologic**.
- (5) Pe baza rapoartelor de control prevăzute în prezentul capitol, laboratorul responsabil de control repetă, pe probe furnizate, toate testele efectuate de către producător asupra produsului medicinal veterinar **imunologic** finit, în conformitate cu **specificațiile** relevante din dosarul autorizației de comercializare.

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

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

- (7) Autoritățile competente recunosc rezultatele testelor *menționate la alineatul (5)*.
- (8) Cu excepția cazului în care Comisia este informată că este necesară o perioadă mai îndelungată pentru efectuarea testelor, autoritățile competente se asigură că un astfel de control se finalizează în termen de 60 de zile de la primirea probelor *și a rapoartelor de control*.

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

I

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

Capitolul IX
Restricții și sancțiuni

Articolul 129
Restricții temporare din motive de siguranță

- (1) În cazul unui risc pentru sănătatea publică sau a animalelor sau pentru mediu care necesită o acțiune urgentă, **■ autoritatea competentă și, în cazul produselor medicinale veterinare autorizate prin procedură centralizată, Comisia, pot impune** din motive de siguranță restricții temporare deținătorul autorizației de comercializare **și altor persoane cărora le revin obligații în temeiul prezentului regulament. Aceste restricții temporare din motive de siguranță pot include:**
- (a) **restricționarea furnizării produsului medicinal veterinar la cererea autorității competente și, în cazul produselor medicinale veterinare autorizate prin procedură centralizată, de asemenea la cererea Comisiei adresată autorității competente;**
 - (b) **restricționarea utilizării produsului medicinal veterinar la cererea autorității competente și, în cazul produselor medicinale veterinare autorizate prin procedură centralizată, de asemenea la cererea Comisiei adresată autorității competente;**

- (c) *suspendarea autorizației de comercializare de către autoritatea competentă care a acordat respectiva autorizație de comercializare, și, în cazul produselor medicinale veterinare autorizate prin procedură centralizată, de către Comisie.*
- (2) *Cel târziu în următoarea zi lucrătoare, autoritatea competentă în cauză informează celelalte autorități competente și Comisia cu privire la orice restricții temporare impuse din motive de siguranță. În cazul autorizațiilor de comercializare acordate prin procedură centralizată, Comisia informează simultan autoritățile competente cu privire la restricțiile temporare impuse din motive de siguranță.*
- (3) *Odată cu impunerea unei restricții în conformitate cu alineatul (1) de la prezentul articol, autoritățile competente și Comisia pot sesiza Agenția, în conformitate cu articolul 82.*
- (4) Acolo unde este cazul, deținătorul autorizației de comercializare depune o cerere de variație a condițiilor autorizației de comercializare în conformitate cu articolul 62.

Articolul 130

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

- (1) Autoritatea competentă sau, **în cazul autorizațiilor de comercializare acordate prin procedură centralizată**, Comisia suspendă sau **revocă** autorizația de comercializare sau **solicită deținătorului** autorizației de comercializare să **depună o cerere de variație a condițiilor autorizației de comercializare** dacă balanța beneficiu-risc a produsului medicinal veterinar **nu mai este favorabilă sau nu este suficientă pentru a asigura siguranța alimentară**.
- I**
- (2) **Autoritatea competentă sau, în cazul autorizațiilor de comercializare acordate prin procedură centralizată, Comisia revocă autorizația de comercializare dacă deținătorul autorizației de comercializare nu mai îndeplinește cerința privind stabilirea în Uniune menționată la articolul 5 alineatul (4).**
- (3) Autoritatea competentă sau, **în cazul autorizațiilor de comercializare acordate prin procedură centralizată**, Comisia poate suspenda sau **revoca** autorizația de comercializare sau poate solicita deținătorului autorizației de comercializare să depună o cerere pentru o variație a condițiilor autorizației de comercializare, **după caz**, pentru **unul sau mai multe** dintre următoarele motive:

- (a) deținătorul autorizației de comercializare nu respectă cerințele prevăzute la articolul 58;
 - (b) deținătorul autorizației de comercializare nu respectă cerințele prevăzute la articolul 127;
 - (c) sistemul de farmacovigilență *stabilit* în conformitate cu **articolul 77 alineatul (1)** este necorespunzător;
 - (d) deținătorul autorizației de comercializare nu își îndeplinește obligațiile stabilite la articolul 77;
 - (e) ***persoana calificată responsabilă de farmacovigilență nu își îndeplinește sarcinile stabilite la articolul 78.***
- (4) În sensul alineatelor (1), (2) și (3), ***în cazul autorizațiilor de comercializare acordate prin procedură centralizată***, înainte de a lua măsuri, Comisia solicită, dacă este cazul, avizul Agenției într-un termen pe care îl stabilește în funcție de urgența problemei, în scopul de a examina motivele menționate la respectivele alineate. ■ Deținătorul autorizației de comercializare a produsului medicinal veterinar este invitat să furnizeze explicații verbale sau scrise într-un termen stabilit de Comisie.

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

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

Articolul 131

Suspendarea sau revocarea unei autorizații de distribuție angro

- (1) ***În caz de nerespectare a cerințelor stabilite la articolul 101 alineatul (3), autoritatea competentă suspendă sau revocă autorizația de distribuție angro a produselor medicinale veterinare.***
- (2) ***În caz de nerespectare a cerințelor stabilite la articolul 101, cu excepția alineatului (3) din respectivul articol, autoritatea competentă poate, fără a aduce atingere altor măsuri adecvate în temeiul dreptului intern, să ia una sau mai multe dintre următoarele măsuri:***
- (a) ***să suspende autorizația de distribuție angro;***

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

Articolul 132

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

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

Articolul 133

Suspendarea sau *revocarea* autorizațiilor de fabricație

- (1). În caz de nerespectare a cerințelor stabilite la articolul 93, autoritatea competentă ia, *fără a aduce atingere altor măsuri adecvate în temeiul dreptului intern, una sau mai multe* dintre următoarele măsuri:
- (a) suspendă fabricarea produselor medicinale veterinare;
 - (b) suspendă importurile de produse medicinale veterinare din țări terțe;
 - (c) suspendă *sau revocă* autorizația de fabricație pentru *una sau mai multe forme farmaceutice*;
 - (d) *suspendă sau revocă autorizația de fabricație pentru una sau mai multe activități într-unul sau mai multe locuri de fabricație.*

■

Articolul 134

Interzicerea livrării de produse medicinale veterinare

- (1) ***În cazul unui risc pentru sănătatea publică sau a animalelor ori pentru mediu, autoritatea competentă sau, în cazul produselor medicinale veterinare autorizate prin procedură centralizată, Comisia interzice livrarea unui produs medicinal veterinar și solicită deținătorului autorizației de comercializare sau furnizorilor să înceteze livrarea sau să recheme produsul medicinal veterinar de pe piață în cazul în care este îndeplinită oricare dintre următoarele condiții:***
- (a) balanța beneficiu-risc a produsului medicinal veterinar ***nu mai*** este ***favorabilă***;
 - (b) compoziția calitativă ***sau*** cantitativă a produsului medicinal veterinar nu este cea specificată în rezumatul caracteristicilor produsului menționat la articolul 35;
 - (c) perioada de așteptare recomandată este ***insuficientă pentru a asigura siguranța alimentară***;
 - (d) testele de control menționate la articolul 127 alineatul (1) nu au fost efectuate; ***sau***
 - (e) ***etichetarea incorectă ar putea conduce la un risc grav pentru sănătatea animalelor sau pentru sănătatea publică.***

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

Articolul 135

Sanțiuni impuse de statele membre

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

■ Statele membre notifică normele și măsurile respective Comisiei până la ...[trei ani de la data intrării în vigoare a prezentului regulament] și notifică fără întârziere orice modificare ulterioară a acestor norme și măsuri.

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

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

Articolul 136

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

- (1) Comisia poate impune sancțiuni financiare sub formă de amenzi sau de daune cominatorii deținătorilor autorizațiilor de comercializare pentru produse medicinale veterinare autorizate *prin procedură centralizată* în temeiul prezentului regulament, în cazul în care aceștia nu respectă oricare dintre obligațiile *prevăzute în anexa III aferente autorizațiilor de comercializare* ■ .
- (2) *În măsura în care acest lucru este prevăzut în mod expres în actele delegate menționate la alineatul (7) litera (b), Comisia poate să impună sancțiunile financiare menționate la alineatul (1) și unei/unor entități juridice, alta/altele decât deținătorul autorizației de comercializare, cu condiția ca aceste entități să facă parte din aceeași entitate economică din care face parte deținătorul autorizației de comercializare și ca aceste entități:*

- (a) *să fi exercitat o influență decisivă asupra deținătorului autorizației de comercializare; sau*
 - (b) *să fi fost implicate într-o astfel de încălcare a obligațiilor de către deținătorul autorizației de comercializare sau să fi putut interveni împotriva încălcării.*
- (3) *În cazul în care Agenția sau o autoritate competentă a unui stat membru consideră că un deținător al autorizației de comercializare a încălcat oricare dintre obligațiile menționate la alineatul (1), poate solicita Comisiei să investigheze dacă trebuie să impună sancțiuni financiare în temeiul alineatului respectiv.*
- (4) *Pentru a determina oportunitatea impunerii unei sancțiuni financiare și cuantumul adecvat al acesteia, Comisia ține seama de principiile eficienței, proporționalității și disuasiunii, precum și, după caz, de gravitatea și de efectele încălcării obligației.*
- (5) *În sensul alineatului (1), Comisia ia, de asemenea, în considerare:*
 - (a) *orice procedură privind încălcarea obligațiilor inițiată de un stat membru împotriva aceluiași deținător al autorizației de comercializare, pe baza acelorași temeiuri juridice și a acelorași fapte; și*
 - (b) *orice sancțiuni, inclusiv penalități, impuse deja aceluiași deținător al autorizației de comercializare, pe baza acelorași temeiuri juridice și a acelorași fapte.*

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

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

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

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

- (a) *procedurile care trebuie aplicate de Comisie atunci când impune amenzi sau daune cominatorii, inclusiv normele privind inițierea procedurii, măsurile de cercetare judiciară, dreptul la apărare, accesul la dosare, reprezentarea juridică și confidențialitatea;*

- (b) normele detaliate suplimentare privind impunerea de către Comisie a unor sancțiuni financiare altor entități juridice decât deținătorul autorizației de comercializare;*
 - (c) norme privind durata procedurii și termenele de prescripție;*
 - (d) elementele care trebuie luate în considerare de Comisie la stabilirea nivelului amenzilor și al daunelor cominatorii și la impunerea acestora, precum și la stabilirea condițiilor și metodelor de colectare a acestora.*
- (8) În cursul desfășurării anchetei privind încălcarea oricăreia dintre obligațiile prevăzute la alineatul (1), Comisia poate coopera cu autoritățile naționale competente și se poate baza pe resurse furnizate de Agenție.*

- (9) În cazul în care adoptă o decizie de aplicare a unei sancțiuni financiare, Comisia publică un rezumat succint al cazului, inclusiv numele deținătorilor autorizațiilor de comercializare implicați, precum și cuantumul și motivele sancțiunilor financiare impuse, ținând cont de interesul legitim al deținătorilor autorizațiilor de comercializare de protejare a secretelor lor comerciale.
- (10) Curtea de Justiție a Uniunii Europene are competența de fond pentru a analiza deciziile prin care Comisia a impus sancțiuni financiare. Curtea de Justiție a Uniunii Europene poate anula, reduce sau majora amenda sau daunele cominatorii aplicate de Comisie.

Capitolul X
Rețeaua de reglementare

Articolul 137
Autoritățile competente

- (1) Statele membre desemnează autoritățile competente pentru îndeplinirea sarcinilor prevăzute de prezentul regulament.
- (2) ***Statele membre se asigură că sunt disponibile resurse financiare adecvate pentru a asigura personalul și celelalte resurse necesare pentru ca autoritățile competente să efectueze activitățile necesare în temeiul prezentului regulament.***
- (3) Autoritățile competente cooperează în executarea sarcinilor care le revin în temeiul prezentului regulament și acordă autorităților competente ale celorlalte state membre sprijinul necesar și util în acest scop. Autoritățile competente își comunică reciproc informațiile corespunzătoare. ■
- (4) În urma unei cereri motivate, autoritățile competente transmit imediat autorităților competente ale altor state membre ***evidențele scrise*** menționate la articolul 123 și ***rapoartele de control menționate*** la articolul 127.

■

Articolul 138

Avizul științific pentru organizațiile internaționale pentru sănătatea animalelor

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

Articolul 139

Comitetul pentru produse medicinale veterinare

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

- (2) Directorul executiv al Agenției sau reprezentantul său și reprezentanții Comisiei au dreptul de a participa la toate reuniunile comitetului, ale grupurilor de lucru și ale grupurilor științifice consultative ■ .
- (3) Comitetul poate institui grupuri de lucru permanente și temporare. Comitetul poate institui grupuri științifice consultative în legătură cu evaluarea unor tipuri specifice de produse medicinale ***veterinare*** ■ , cărora comitetul le poate delega anumite sarcini asociate întocmirii avizelor științifice menționate la articolul 141 alineatul (1) litera (b).
- (4) Comitetul înființează un grup de lucru permanent având unica sarcină de a acorda consiliere științifică întreprinderilor. Directorul executiv, în consultare cu comitetul, stabilește structurile și procedurile administrative care permit dezvoltarea de recomandări pentru întreprinderi, astfel cum se menționează la articolul 57 alineatul (1) litera (n) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, în special cu privire la dezvoltarea de ***produse medicinale veterinare pentru terapii noi***.

- (5) *Comitetul înființează un grup de lucru permanent pentru farmacovigilență având, printre altele, sarcina de a evalua potențialele semnale de farmacovigilență care rezultă din sistemul de farmacovigilență al Uniunii, de a propune comitetului și grupului de coordonare opțiunile de gestionare a riscurilor menționate la articolul 79 și de a coordona comunicarea în materie de farmacovigilență între autoritățile competente și Agenție.*
- (6) Comitetul își stabilește propriul regulament de procedură. Normele respective stabilesc, în special:
- (a) procedurile de desemnare și de înlocuire a președintelui;
 - (b) desemnarea membrilor oricăror grupuri de lucru sau grupuri științifice consultative pe baza listelor de experți **acreditați** menționate la al doilea paragraf de la articolului 62 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, precum și procedurile de consultare a grupurilor de lucru și a grupurilor științifice consultative;
 - (c) o procedură de adoptare de urgență a avizelor, în special în legătură cu dispozițiile prezentului regulament în ceea ce privește supravegherea pieței și farmacovigilența.

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

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

Articolul 140

Membrii comitetului ■

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

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

I

- (3) Un stat membru poate delega sarcinile care îi revin în cadrul comitetului către un alt stat membru. Niciun stat membru nu poate reprezenta mai mult de un singur alt stat membru.
- (4) Comitetul poate coopta maximum cinci membri suplimentari, aleși pe baza competenței lor științifice specifice. Membrii respectivi sunt numiți pentru un mandat de trei ani, care poate fi reînnoit, și nu au supleanți.
- (5) În vederea cooptării unor astfel de membri, comitetul identifică competența științifică specifică complementară a membrilor suplimentari. Membrii cooptați sunt aleși dintre experții numiți de statele membre sau de Agenție.
- (6) ***Comitetul poate numi unul dintre membrii săi în calitate de raportor, în scopul îndeplinirii sarcinilor sale menționate la articolul 141. De asemenea, comitetul poate numi un al doilea membru în calitate de coraportor.***

- (7) Membrii comitetului pot fi însoțiți de experți în domenii științifice sau tehnice specifice.
- (8) Membrii comitetului și experții responsabili de evaluarea produselor medicinale veterinare se bazează pe evaluarea științifică și pe resursele aflate la dispoziția autorităților competente. Fiecare autoritate **competentă** monitorizează și asigură nivelul științific și independența evaluărilor efectuate, **contribuie în mod adecvat** la sarcinile comitetului și facilitează activitățile membrilor comitetului și ale experților desemnați. În acest scop, statele membre furnizează resurse tehnice și științifice adecvate membrilor și experților pe care i-au desemnat.
- (9) Statele membre nu dau membrilor comitetului și experților instrucțiuni incompatibile cu sarcinile individuale ale acestora sau cu sarcinile comitetului și cu responsabilitățile Agenției.

Articolul 141
Sarcinile comitetului ■

- (1) Comitetul are următoarele sarcini:
- (a) îndeplinește sarcinile care îi sunt conferite în temeiul prezentului regulament și al Regulamentului (CE) nr. 726/2004;
 - (b) pregătește avizele **științifice** ale Agenției cu privire la aspecte legate de evaluarea și utilizarea produselor medicinale veterinare;
 - (c) **pregătește** avize pe teme științifice referitoare la evaluarea și utilizarea produselor medicinale veterinare, la cererea directorului executiv al Agenției sau a Comisiei;
 - (d) **pregătește** avizele Agenției cu privire la aspecte legate de admisibilitatea **cererilor** depuse în conformitate cu procedura centralizată și cu privire la acordarea, modificarea, suspendarea sau **revocarea** autorizațiilor de comercializare pentru produsele medicinale veterinare acordate prin procedură centralizată;

- (e) ține seama în mod corespunzător de orice cerere de aviz **științific** formulată de statele membre;

■

- (f) oferă îndrumări cu privire la probleme și aspecte importante de natură științifică generală ■ ;

- (g) oferă un aviz științific, în contextul cooperării cu **Organizația Mondială pentru Sănătatea Animalelor**, în ceea ce privește evaluarea anumitor produse medicinale ■ veterinare destinate exclusiv pentru piețele din afara Uniunii;

- (h) *oferă consiliere cu privire la limitele maxime de reziduuri pentru produsele medicinale veterinare și produsele biocide folosite în creșterea animalelor care pot fi acceptate în alimentele de origine animală în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009;*

- (i) *oferă consiliere științifică privind utilizarea antimicrobienelor și a substanțelor antiparazitare la animale pentru a reduce la minimum apariția rezistenței la acestea în Uniune și actualizează această consiliere când este necesar;*

- (j) *oferă statelor membre avize științifice obiective cu privire la întrebările care sunt adresate comitetului.*

- (2) Membrii comitetului se asigură că există o coordonare adecvată între sarcinile Agenției și activitatea autorităților competente.
- (3) La elaborarea avizelor, comitetul depune toate eforturile pentru a ajunge la un consens științific. În cazul în care nu se obține un consens, avizul conține poziția majorității membrilor și pozițiile divergente, însoțite de motivele pe care acestea se bazează.
- (4) În cazul în care există o cerere de reexaminare a unui aviz, dacă această posibilitate este prevăzută în dreptul Uniunii, comitetul numește un alt raportor și, dacă este cazul, un alt coraportor decât cei numiți pentru aviz. Procedura de reexaminare poate aborda numai punctele din aviz care au fost identificate inițial de solicitant și se poate baza numai pe datele științifice disponibile la data adoptării avizului de către comitet. Solicitantul poate cere consultarea de către comitet a unui grup științific consultativ în legătură cu reexaminarea.

Articolul 142

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

- (1) Se înființează grupul de coordonare pentru procedura descentralizată și pentru cea de recunoaștere reciprocă pentru produsele medicinale veterinare (denumit în continuare „grupul de coordonare”).
- (2) Agenția asigură grupului de coordonare un secretariat *care oferă asistență în ceea ce privește* funcționarea ■ procedurilor grupului de coordonare și *care asigură* legătura corespunzătoare între acest grup, Agenție și autoritățile ■ competente.
- (3) Grupul de coordonare își întocmește propriul regulament de procedură, care intră în vigoare după ce primește avizul favorabil din partea Comisiei. Acest regulament de procedură se publică.
- (4) Directorul executiv al Agenției sau reprezentantul său și reprezentanții Comisiei au dreptul să participe la toate reuniunile grupului de coordonare.
- (5) Grupul de coordonare *cooperează îndeaproape cu* autoritățile competente și cu Agenția.

Articolul 143

Membrii grupului de coordonare ■

- (1) Grupul de coordonare este alcătuit din câte un reprezentant al fiecărui stat membru, numit pentru un mandat de trei ani, care poate fi reînnoit. ***Statele membre pot numi un reprezentant supleant.*** Membrii grupului de coordonare pot fi însoțiți de experți.
- (2) Pentru îndeplinirea sarcinilor care le revin, membrii grupului de coordonare și experții acestora se bazează pe resursele științifice și de reglementare de care dispun autoritățile competente, pe evaluările științifice relevante și pe recomandările comitetului. Fiecare autoritate ■ competentă monitorizează calitatea evaluărilor efectuate de către reprezentanții lor și le facilitează activitățile.
- (3) Membrii grupului de coordonare depun toate eforturile pentru a ajunge la un consens cu privire la aspectele aflate în discuție. ■

Articolul 144

Sarcinile grupului de coordonare

Grupul de coordonare are următoarele sarcini:

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

Capitolul XI

Dispoziții comune și procedurale

Articolul 145

Comitetul permanent pentru produsele medicinale veterinare

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

Articolul 146

Modificarea anexei II

- (1) ***Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 147 alineatul (2) în vederea modificării anexei II prin adaptarea cerințelor privind documentația tehnică referitoare la calitatea, siguranța și eficacitatea produselor medicinale veterinare la progresele tehnice și științifice.***

- (2) *Comisia adoptă acte delegate în conformitate cu articolul 147 alineatul (3) de modificare a anexei II pentru a atinge un nivel suficient de detaliu care să asigure securitatea juridică și armonizarea, precum și pentru a realiza orice actualizare necesară, evitând totodată derogarea inutilă de la anexa II, inclusiv în ceea ce privește introducerea unor cerințe specifice pentru produse medicinale veterinare pentru terapii noi. Atunci când adoptă aceste acte delegate, Comisia acordă atenția cuvenită sănătății publice și a animalelor, precum și aspectelor legate de mediu.*

Articolul 147

Exercitarea delegării

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

- (3) ***Competența de a adopta acte delegate menționată la articolul 146 alineatul (2) se conferă Comisiei pentru perioada de la ... [data intrării în vigoare a prezentului regulament] până la ... [data aplicării prezentului regulament].***
- (4) Delegarea de competențe menționată la articolul 37 alineatul (4), la articolul 57 alineatul (3), ***la articolul 106 alineatul (6), la articolul 109 alineatul (1)***, la articolul 115 alineatul (3), ***la articolul 118 alineatul (2)***, la articolul 136 ***alineatul (7) și la articolul 146 alineatele (1) și (2)*** poate fi revocată oricând de Parlamentul European sau de Consiliu. O decizie de revocare pune capăt delegării de competențe specificate în decizia respectivă. Decizia produce efecte din ziua care urmează datei publicării acesteia în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene* sau de la o dată ulterioară menționată în decizie. Decizia nu aduce atingere actelor delegate care sunt deja în vigoare.
- (5) ***Înainte de adoptarea unui act delegat, Comisia consultă experții desemnați de fiecare stat membru în conformitate cu principiile prevăzute în Acordul interinstituțional din 13 aprilie 2016 privind o mai bună legiferare.***
- (6) De îndată ce adoptă un act delegat, Comisia îl notifică simultan Parlamentului European și Consiliului.

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

Articolul 148

Protecția datelor

- (1) Statele membre aplică **Regulamentul (UE) 2016/679 al Parlamentului European și al Consiliului**³⁴ prelucrării datelor cu caracter personal efectuate în statele membre în temeiul prezentului regulament.
- (2) Regulamentul (UE) nr. 2018/... **al Parlamentului European și al Consiliului**³⁵⁺ se aplică prelucrării datelor cu caracter personal efectuate de Comisie și de Agenție în temeiul prezentului regulament.

³⁴ **Regulamentul (UE) 2016/679 al Parlamentului European și al Consiliului din 27 aprilie 2016 privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal și privind libera circulație a acestor date și de abrogare a Directivei 95/46/CE (JO L 119, 4.5.2016, p. 1).**

³⁵ **Regulamentul (UE) 2018/... al Parlamentului European și al Consiliului din ... privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal de către instituțiile, organele, oficiile și agențiile Uniunii și privind libera circulație a acestor date și de abrogare a Regulamentului (CE) nr. 45/2001 și a Deciziei nr. 1247/2002/CE (JO L ...).**

⁺ JO: a se introduce în text numărul regulamentului din documentul PE-CONS 31/18 (2017/0002(COD)) și a se completa numărul, data și referințele de publicare aferente.

Capitolul XII
Dispoziții tranzitorii și finale

Articolul 149

Abrogare

Directiva 2001/82/CE se abrogă.

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

Articolul 150

Relația cu alte acte ale Uniunii

- (1) Nicio dispoziție din prezentul regulament nu se interpretează ca aducând atingere Directivei 96/22/CE.***
- (2) Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei³⁶ nu se aplică produselor medicinale veterinare care intră sub incidența prezentului regulament.***
- (3) Regulamentul (CE) nr. 658/2007 al Comisiei³⁷ nu se aplică produselor medicinale veterinare care intră sub incidența prezentului regulament.***

³⁶ ***Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei din 24 noiembrie 2008 privind examinarea modificării condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață acordate pentru medicamentele de uz uman și veterinar (JO L 334, 12.12.2008, p. 7).***

³⁷ ***Regulamentul (CE) nr. 658/2007 al Comisiei din 14 iunie 2007 privind penalitățile financiare pentru încălcarea anumitor obligații în legătură cu autorizațiile de comercializare acordate în temeiul Regulamentului (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului (JO L 155, 15.6.2007, p. 10).***

Articolul 151

Cereri anterioare

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

Articolul 152

Produsele medicinale veterinare, autorizațiile de comercializare și înregistrările existente

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

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

- (2) ***Produsele medicinale veterinare introduse pe piață în conformitate cu Directiva 2001/82/CE sau cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pot fi în continuare puse la dispoziție până la ... [cinci ani de la data aplicării prezentului regulament], chiar dacă nu sunt în conformitate cu prezentul regulament.***

- (3) *Prin derogare de la alineatul (1) de la prezentul articol, perioadele de protecție menționate la articolul 39 nu se aplică produselor medicinale veterinare de referință pentru care a fost acordată o autorizație înainte de ... [data aplicării prezentului regulament] și, în schimb, în această privință, continuă să se aplice dispozițiile corespondente din actele abrogate menționate la alineatul (1) de la prezentul articol.*

Articolul 153

Dispoziții tranzitorii privind actele delegate și actele de punere în aplicare

- (1) *Actele delegate menționate la articolul 118 alineatul (2) și actele de punere în aplicare menționate la articolul 37 alineatul (5), la articolul 57 alineatul (4), la articolul 77 alineatul (6), la articolul 95 alineatul (8), la articolul 99 alineatul (6) și la articolul 104 alineatul (7) se adoptă înainte de ... [data aplicării prezentului regulament]. Respectivetele acte delegate și acte de punere în aplicare se aplică începând cu ... [data aplicării prezentului regulament].*
- (2) *Fără a aduce atingere datei aplicării prezentului regulament, Comisia adoptă actele delegate menționate la articolul 37 alineatul (4) până la ... [patru luni înainte de data aplicării prezentului regulament]. respectivetele acte delegate se aplică începând cu ... [data aplicării prezentului regulament].*

- (3) *Fără a aduce atingere datei aplicării prezentului regulament, Comisia adoptă actele delegate menționate la articolul 57 alineatul (3) și la articolul 146 alineatul (2) și actele de punere în aplicare menționate la articolul 55 alineatul (3) și la articolul 60 alineatul (1) până la ...[12 luni înainte de data aplicării prezentului regulament]. Respectivele acte delegate și acte de punere în aplicare se aplică începând cu ... [data aplicării prezentului regulament].*
- (4) *Fără a aduce atingere datei aplicării prezentului regulament, Comisia adoptă actele delegate menționate la articolul 109 alineatul (1) și actele de punere în aplicare menționate la articolul 17 alineatele (2) și (3), la articolul 93 alineatul (2), la articolul 109 alineatul (2) și la articolul 115 alineatul (5) până la ... [trei ani de la data aplicării prezentului regulament]. Respectivele acte delegate și acte de punere în aplicare se aplică cel mai devreme începând cu ... [data aplicării prezentului regulament].*
- (5) *Fără a aduce atingere datei aplicării prezentului regulament, Comisia este împuternicită să adopte actele delegate și actele de punere în aplicare prevăzute în prezentul regulament începând de la... [data intrării în vigoare a prezentului regulament]. Respectivele acte delegate și acte de punere în aplicare se aplică începând cu ... [data aplicării prezentului regulament], cu excepția cazului în care se prevede altfel în prezentul regulament.*

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

Articolul 154

Constituirea bazei de date de farmacovigilență și a bazei de date privind fabricația și distribuția angro

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

Articolul 155

Înregistrările inițiale în baza de date de produse efectuate de autoritățile competente

Până la ... [data aplicării prezentului regulament], autoritățile competente transmit Agenției în format electronic informații cu privire la toate produsele medicinale veterinare autorizate în statul lor membru la momentul respectiv, utilizând formatul menționat la articolul 55 alineatul (3) litera (a).

Articolul 156

Revizuirea normelor privind evaluarea riscurilor pentru mediu

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

Articolul 157

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

Până la ... [cinci ani de la data aplicării prezentului regulament], Comisia prezintă Parlamentului European și Consiliului un raport referitor la produsele tradiționale din plante utilizate pentru tratamentul animalelor în Uniune. Dacă este cazul, Comisia prezintă o propunere legislativă pentru a introduce un sistem simplificat de înregistrare a produselor tradiționale din plante utilizate pentru tratamentul animalelor.

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

Articolul 158

Revizuirea măsurilor privind animalele din specia ecvină

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

Articolul 159

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

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

Articolul 160⁺

Intrarea în vigoare *și aplicarea*

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

Regulamentul se aplică de la ... [*trei ani* de la data intrării în vigoare a prezentului regulament] **■** .

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

Adoptat la ...,

Pentru Parlamentul European

Pentru Consiliu

Președintele

Președintele

⁺ JO: a se asigura intrarea în vigoare a prezentului regulament simultan cu intrarea în vigoare a regulamentelor din documentele PE-CONS 43/18 (2014/0255(COD)) și PE-CONS 44/18 (2014/0256(COD)).

ANEXA I

Informații menționate la articolul 8 alineatul (1) litera (a)

1. Temeiul juridic al cererii de acordare a autorizației de comercializare

2. Solicitantul

2.1. Numele sau denumirea ■ și adresa permanentă sau sediul social ale **solicitantului**

2.2. Numele sau /denumirea și adresa sau sediul social ale producătorului (producătorilor) **sau ale importatorului (importatorilor) produsului veterinar medicinal finit și numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social al producătorului substanței (substanțelor) active**

2.3. Denumirea și adresa locurilor implicate în diferite etape ale fabricației, **importului, controlului și eliberării seriilor**

■

3. Identificarea produsului medicinal veterinar

3.1. Denumirea **produsului medicinal veterinar și Codul de clasificare veterinară anatomică, terapeutică și chimică (codul ATC vet)**

3.2. Substanța activă (substanțele active) **și, dup caz, diluantul (diluânții)**

3.3. Concentrația *sau, în cazul produselor medicinale veterinare imunologice, activitatea biologică, potența sau titrul*

3.4. Forma farmaceutică

3.5. Calea de administrare

■

3.6. Specia sau speciile-țintă

4. Informații privind fabricația și farmacovigilența

4.1. Dovada deținerii unei autorizații de fabricație *sau a unui certificat privind conformitatea cu buna practică de fabricație*

4.2. ■ Numărul de referință al dosarului standard al sistemului de farmacovigilență

5. Informații despre produsul veterinar medicinal

5.1. ***Rezumatul propus*** al caracteristicilor produsului, elaborat în conformitate cu articolul 35

5.2. Descrierea prezentării finale a produsului veterinar medicinal, inclusiv a ambalajului și a etichetei

5.3. **Textul propus** referitor la informațiile care trebuie să fie menționate pe ambalajul primar, pe ambalajul secundar și pe prospect în conformitate cu articolele 10-16

6. Alte informații

6.1. Lista cuprinzând țările în care s-a acordat **sau s-a revocat** o autorizație de comercializare pentru produsul medicinal veterinar

6.2. Copii ale tuturor rezumatelor caracteristicilor produsului, astfel cum sunt incluse în condițiile autorizațiilor de comercializare acordate de către statele membre ■

6.3. Lista cuprinzând țările în care a fost depusă sau respinsă o cerere

6.4. Lista cuprinzând **statele membre** în care produsul medicinal veterinar urmează să fie introdus pe piață ■

6.5. Rapoartele critice ale experților cu privire la **calitatea, siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar**

ANEXA II*

Cerințele menționate la articolul 8 alineatul (1) litera (b)

* Comisia va modifica această anexă în conformitate cu articolele 146 alineatul (2) și 153 alineatul (3). În absența unor prevederi contrare, toate trimiterile din anexă la articole sau la „prezenta directivă” se interpretează ca trimiteri la Directiva 2001/82/CE.

CUPRINS

INTRODUCERE ȘI PRINCIPII GENERALE

TITLUL I

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

PARTEA 1: REZUMATUL DOSARULUI

A. INFORMAȚII ADMINISTRATIVE

B. REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETA ȘI PROSPECTUL

C. REZUMATUL DETALIAT ȘI REZUMATUL ASPECTELOR CRITICE

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

Principii și cerințe fundamentale

A. DATE CALITATIVE ȘI CANTITATIVE ALE CONSTITUENȚILOR

1. Date calitative
 2. Terminologia uzuală
 3. Date cantitative
 4. Dezvoltarea farmaceutică
- B. DESCRIEREA METODEI DE FABRICAȚIE
- C. CONTROLUL MATERIALELOR DE START
1. Cerințe generale

- 1.1. Substanțe active
 - 1.1.1. Substanțe active prezentate în farmacopei
 - 1.1.2. Substanțe active care nu sunt prezentate într-o farmacopee
 - 1.1.3. Caracteristicile fizico-chimice care pot afecta biodisponibilitatea
- 1.2. Excipienți
- 1.3. Recipiente - sisteme de închidere
 - 1.3.1. Substanța activă
 - 1.3.2. Produsul finit
- 1.4. Substanțe de origine biologică

D. TESTE DE CONTROL EFECTUATE ÎN ETAPE INTERMEDIARE ALE PROCESULUI DE FABRICAȚIE

E. TESTE EFECTUATE PE PRODUSUL FINIT

1. Caracteristicile generale ale produsului finit
2. Identificarea și conținutul substanței (substanțelor) active
3. Identificarea și conținutul componentelor excipienților
4. Teste de siguranță

F. TEST DE STABILITATE

1. Substanța activă (substanțele active)

2. Produsul finit

G. ALTE INFORMAȚII

PARTEA 3: TESTE DE SIGURANȚĂ ȘI TESTE PRIVIND REZIDUURILE

A. Teste de siguranță

CAPITOLUL I: EFECTUAREA TESTELOR

1. Identificarea precisă a produsului și a substanței (substanțelor) sale active

2. Farmacologie

2.1. Farmacodinamie

- 2.2. Farmacocinetică
- 3. Toxicologie
 - 3.1. Toxicitatea dozei unice
 - 3.2. Toxicitatea dozei repetate
 - 3.3. Toleranța la specia sau speciile-țintă
 - 3.4. Toxicitatea asupra reproducției, inclusiv teratogenitatea
 - 3.4.1. Studiul efectelor asupra reproducției
 - 3.4.2. Studiu de teratogenitate

3.5. Genotoxicitate

3.6. Carcinogenitate

3.7. Excepții

4. Alte cerințe

4.1. Studii speciale

4.2. Proprietățile microbiologice ale reziduurilor

4.2.1. Posibilele efecte asupra florei intestinale umane

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

4.3. Observații la oameni

4.4. Dezvoltarea rezistenței

5. Siguranța utilizatorului

6. Evaluarea riscului pentru mediu

6.1. Evaluarea riscului pentru mediu al produselor medicinale veterinare care nu conțin sau nu constau în organisme modificate genetic

6.2. Evaluarea riscului pentru mediu al produselor medicinale veterinare care conțin sau constau în organisme modificate genetic

CAPITOLUL II: PREZENTAREA DATELOR ȘI A DOCUMENTELOR

B. Teste privind reziduurile

CAPITOLUL I: EFECTUAREA TESTELOR

1. Introducere

2. Metabolismul și cinetica reziduurilor

2.1. Farmacocinetică (absorbție, distribuție, metabolism, excreție)

2.2. Eliminarea reziduurilor

3. Metoda analitică de testare a reziduurilor

CAPITOLUL II: PREZENTAREA DATELOR ȘI A DOCUMENTELOR

1. Identificarea produsului

PARTEA 4: STUDII PRECLINICE ȘI CLINICE

CAPITOLUL I: CERINȚE PRECLINICE

A. Farmacologie

A.1. Farmacodinamie

A.2. Dezvoltarea rezistenței

A.3. Farmacocinetică

B. Toleranța la specia sau speciile-țintă

CAPITOLUL II: CERINȚE CLINICE

1. Principii generale
2. Desfășurarea studiilor clinice

CAPITOLUL III: DATE ȘI DOCUMENTE

1. Rezultatele studiilor preclinice
2. Rezultatele studiilor clinice

TITLUL II

CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE IMUNOLOGICE

PARTEA 1: REZUMATUL DOSARULUI

A. INFORMAȚII ADMINISTRATIVE

- B. REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETA ȘI PROSPECTUL
 - C. REZUMATUL DETALIAT ȘI REZUMATUL ASPECTELOR CRITICE
- PARTEA 2: INFORMAȚII CHIMICE, FARMACEUTICE ȘI BIOLOGICE/MICROBIOLOGICE (CALITATE)
- A. DATE CALITATIVE ȘI CANTITATIVE ALE CONSTITUENȚILOR
 - 1. Date calitative
 - 2. „Terminologie uzuală”
 - 3. Date cantitative
 - 4. Dezvoltarea produsului

B. DESCRIEREA METODEI DE FABRICAȚIE

C. PRODUCȚIA ȘI CONTROLUL MATERIALELOR DE START

1. Materiale de start prezentate în farmacopei
2. Materiale de start care nu sunt prezentate într-o farmacopee
 - 2.1. Materiale de start de origine biologică
 - 2.2. Materiale de start de origine nebiologică

D. TESTELE DE CONTROL PE PARCURSUL PROCESULUI DE FABRICAȚIE

E. TESTELE DE CONTROL ALE PRODUSULUI FINIT

1. Caracteristicile generale ale produsului finit

2. Identificarea substanței (substanțelor) active
3. Titrul sau potența seriei
4. Identificarea și conținutul adjuvanților
5. Identificarea și conținutul excipienților
6. Teste de siguranță
7. Testul de sterilitate și puritate
8. Umiditatea reziduală
9. Inactivare

F. UNIFORMITATEA SERIILOR

G. TESTE DE STABILITATE

H. ALTE INFORMAȚII

PARTEA 3: TESTE DE SIGURANȚĂ

A. INTRODUCERE ȘI CERINȚE GENERALE

B. TESTE DE LABORATOR

1. Siguranța administrării dozei unice

2. Siguranța administrării unei supradoze unice

3. Siguranța administrării dozei repetate

4. Examinarea performanței reproductive
5. Examinarea funcțiilor imunologice
6. Cerințe speciale pentru vaccinurile vii
 - 6.1. Răspândirea tulpinii vaccinale
 - 6.2. Diseminarea în animalul vaccinat
 - 6.3. Reversia la virulență a vaccinurilor atenuate
 - 6.4. Proprietățile biologice ale tulpinii vaccinale
 - 6.5. Recombinarea sau rearanjarea genomică a tulpinilor
7. Siguranța utilizatorului

- 8. Studiul reziduurilor
- 9. Interacțiuni
- C. STUDII EFECTUATE PE TEREN
- D. EVALUAREA RISCULUI PENTRU MEDIU
- E. EVALUAREA NECESARĂ ÎN CAZUL PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE CARE CONȚIN SAU CONSTAU ÎN ORGANISME MODIFICATE GENETIC

PARTEA 4: STUDII DE EFICACITATE

CAPITOLUL I

- 1. Principii generale
- 2. Efectuarea studiilor

CAPITOLUL II

- A. Cerințe generale

B.	Studiile de laborator
C.	Studiile efectuate pe teren
PARTEA 5:	DATE ȘI DOCUMENTE
A.	INTRODUCERE
B.	STUDII DE LABORATOR
C.	STUDII EFECTUATE PE TEREN
PARTEA 6:	REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

TITLUL III

CERINȚE PRIVIND ANUMITE CERERI DE ACORDARE A AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

1. Produse medicinale veterinare generice
2. Produse medicinale veterinare biologice similare
3. Utilizare veterinară bine stabilită
4. Produse medicinale veterinare care conțin substanțe active în combinație
5. Cereri bazate pe consimțământul informat
6. Documentația pentru cererile de acordare a unei autorizații de comercializare în circumstanțe excepționale
7. Cereri mixte de acordare a autorizației de comercializare

TITLUL IV

CERINȚE PRIVIND CERERILE DE ACORDARE A AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE A ANUMITOR PRODUSE MEDICINALE VETERINARE

1. PRODUSE MEDICINALE VETERINARE IMUNOLOGICE
2. PRODUSE MEDICINALE VETERINARE HOMEOPATE

INTRODUCERE ȘI PRINCIPII GENERALE

1. Datele și documentele care însoțesc o cerere de acordare a unei autorizații de comercializare în temeiul articolului 12 și al articolului 13d se prezintă în conformitate cu cerințele stabilite în prezenta anexă și iau în considerare ghidurile publicate de Comisie în Normele de reglementare a produselor medicinale în Uniunea Europeană, volumul 6B, Note pentru solicitanți, Produse medicinale veterinare, Prezentarea și conținutul dosarului.
2. La întocmirea dosarului pentru cererea de acordare a autorizației de comercializare, solicitanții iau de asemenea în considerare stadiul actual al cunoașterii privind produsele medicinale veterinare și ghidurile științifice referitoare la calitatea, siguranța și eficacitatea produselor medicinale veterinare, publicate de Agenția Europeană pentru Medicamente (Agenția), și celelalte ghiduri comunitare farmaceutice publicate de Comisie în diferite volume ale Normelor de reglementare a produselor medicinale în Uniunea Europeană.
3. Pentru produsele medicinale veterinare, altele decât produsele medicinale veterinare imunologice, în ceea ce privește partea de calitate a dosarului (farmaceutică) (teste fizico-chimice, biologice și microbiologice), sunt aplicabile toate monografiile relevante, inclusiv monografiile generale și capitolele generale, din Farmacopeea Europeană. Pentru produsele medicinale veterinare imunologice, în ceea ce privește părțile dosarului privind calitatea, siguranța și eficacitatea, sunt aplicabile toate monografiile relevante, inclusiv monografiile generale și capitolele generale, din Farmacopeea Europeană.
4. Procesul de fabricație respectă cerințele Directivei 91/412/CEE a Comisiei ³⁸ de stabilire a principiilor și a ghidurilor de bună practică de fabricație (BPF) pentru produsele medicinale veterinare și principiile și ghidurile de bună practică de fabricație, publicate de Comisie în Normele de reglementare a medicamentelor în Uniunea Europeană, volumul 4.

³⁸ JO L 228, 17.8.1991, p. 70.

5. Toate informațiile care sunt relevante pentru evaluarea produsului medicinal veterinar în cauză se includ în cerere, fie că sunt favorabile sau nu produsului. În special, se prezintă toate detaliile relevante cu privire la orice test sau studiu incomplet sau abandonat referitor la produsul medicinal veterinar.
6. Testele farmacologice și toxicologice și testele privind reziduurile și siguranța sunt efectuate în conformitate cu dispozițiile privind buna practică de laborator (BPL) stabilite în Directiva 2004/10/CE a Parlamentului European și a Consiliului ³⁹ și în Directiva 2004/9/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁴⁰.
7. Statele membre se asigură că toate experimentele pe animale se efectuează în conformitate cu Directiva 86/609/CEE a Consiliului ⁴¹.
8. Pentru a monitoriza evaluarea raportului între beneficii și riscuri, toate informațiile noi care nu sunt cuprinse în cererea inițială și toate informațiile referitoare la farmacovigilență se transmit autorității competente. După acordarea autorizației de comercializare, orice modificare la conținutul dosarului este prezentată autorităților competente în conformitate cu Regulamentele (CE) nr. 1084/2003 ⁴² sau (CE) nr. 1085/2003 ⁴³ ale Comisiei pentru produsele medicinale veterinare autorizate astfel cum a fost definit la articolul 1 din aceste regulamente.
9. Evaluarea riscului pentru mediu referitor la eliberarea produselor medicinale veterinare care conțin sau constau în organisme modificate genetic (OMG-uri) în sensul articolului 2 din Directiva 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁴⁴ este inclusă în dosar. Informațiile sunt prezentate în conformitate cu dispozițiile Directivei 2001/18/CE și ale Regulamentului (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului ⁴⁵, luând în considerare ghidurile specifice publicate de Comisie.

³⁹ JO L 50, 20.2.2004, p. 44.

⁴⁰ JO L 50, 20.2.2004, p. 28.

⁴¹ JO L 358, 18.12.1986, p. 1.

⁴² JO L 159, 27.6.2003, p. 1.

⁴³ JO L 159, 27.6.2003, p. 24.

⁴⁴ JO L 106, 17.4.2001, p. 1.

⁴⁵ JO L 136, 30.4.2004, p. 1.

10. În cazul cererilor de acordare a autorizațiilor de comercializare pentru produsele medicinale veterinare care vizează specii animale sau au indicații care reprezintă sectoare mai mici ale pieței, se poate aplica o abordare mai flexibilă. În asemenea cazuri, trebuie luate în considerare ghidurile științifice și/sau avizele științifice relevante.

Prezenta anexă este împărțită în patru titluri:

Titlul I descrie cerințele standardizate pentru cererile privind produsele medicinale veterinare, altele decât produsele medicinale veterinare imunologice.

Titlul II descrie cerințele standardizate pentru cererile privind produsele medicinale veterinare imunologice.

Titlul III descrie tipuri specifice de autorizații de comercializare și cerințele corespunzătoare.

Titlul IV descrie cerințele dosarului aplicabile anumitor tipuri de produse medicinale veterinare.

TITLUL I

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

Următoarele cerințe se aplică produselor medicinale veterinare, altele decât produsele medicinale veterinare imunologice, cu excepția dispozițiilor contrare stabilite la titlul III.

PARTEA 1: REZUMATUL DOSARULUI

A. INFORMAȚII ADMINISTRATIVE

Produsul medicinal veterinar care constituie obiectul cererii se identifică prin denumirea sa și denumirea substanței (substanțelor) active, împreună cu concentrația, forma farmaceutică, calea și metoda de administrare [a se vedea articolul 12 alineatul (3) litera (f) din directivă] și o descriere a prezentării comerciale finale a produsului, inclusiv a ambalajului, etichetei și prospectului [a se vedea articolul 12 alineatul (3) litera (l) din directivă].

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

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

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

B. REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETA ȘI PROSPECTUL

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

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

C. REZUMATUL DETALIAT ȘI REZUMATUL ASPECTELOR CRITICE

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

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

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

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

În cazul în care substanța activă a fost inclusă într-un medicament de uz uman autorizat în conformitate cu cerințele din anexa I la Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁴⁶, rezumatul global privind calitatea prevăzut în modulul 2 secțiunea 2.3 din respectiva anexă poate înlocui rezumatul privind documentația referitoare la substanța activă sau la produs, după caz.

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

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

⁴⁶ JO L 311, 28.11.2001, p. 67.

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

Principii și cerințe fundamentale

Datele și documentele care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare în temeiul articolului 12 alineatul (3) litera (j) prima liniuță se depun în conformitate cu următoarele cerințe.

Datele farmaceutice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice) includ pentru substanța activă sau substanțele active și pentru produsul medicinal veterinar finit informații privind procesul de fabricație, caracterizarea și proprietățile, procedurile și cerințele de control ale calității, stabilitatea, precum și o descriere a compoziției, a dezvoltării și a formei de prezentare a produsului medicinal veterinar.

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

Toate metodele de testare îndeplinesc criteriile pentru analiza și controlul calității materialelor de start și ale produsului finit și ar trebui să țină cont de ghidurile și cerințele stabilite. Se prezintă rezultatele studiilor de validare.

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

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

În cazuri în care substanța activă a fost inclusă într-un medicament de uz uman autorizat în conformitate cu cerințele din anexa I la Directiva 2001/83/CE, informațiile chimice, farmaceutice și biologice/microbiologice prevăzute în modulul 3 din respectiva directivă pot înlocui documentația referitoare la substanța activă sau la produsul finit, după caz.

Informațiile chimice, farmaceutice și biologice/microbiologice referitoare la substanța activă sau la produsul finit pot fi incluse în dosar în formatul documentului tehnic comun (CTD) doar dacă autoritatea competentă a făcut publică această posibilitate.

În cazul unei cereri privind o specie de animale sau al unor utilizări care reprezintă sectoare mai mici ale pieței, formatul CTD poate fi utilizat fără acordul prealabil al autorităților competente.

A. DATE CALITATIVE ȘI CANTITATIVE ALE CONSTITUENȚILOR

1. Date calitative

„Datele calitative” ale tuturor constituenților produsului medicinal reprezintă denumirea sau descrierea următoarelor:

— substanța activă (substanțele active);

- componenții excipienților, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv coloranți, conservanți, adjuvanți, stabilizatori, agenți de creștere a vâscozității, emulsifianți, substanțe aromatizante și aromatice etc.;
- componenții învelișului exterior al produselor medicinale veterinare – cum ar fi capsule, capsule gelatinoase etc. – destinați ingerării de către animale sau administrării pe altă cale.

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

2. Terminologia uzuală

Terminologia uzuală care trebuie folosită la descrierea componenților produselor medicinale veterinare reprezintă, fără a aduce atingere aplicării celorlalte dispoziții din articolul 12 alineatul (3) litera (c):

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

- pentru alți constituenți, denumirea internațională nebrețată (INN) recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), la care se poate adăuga altă denumire nebrețată sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă; constituenții care nu au o denumire internațională nebrețată sau o denumire științifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare și a materialelor de start din care sunt preparați, la care se adaugă, după caz, orice alte detalii relevante;
- pentru coloranți, desemnarea prin codul „E”, care le este atribuit în Directiva 78/25/CEE a Consiliului ⁴⁷.

⁴⁷ JO L 11, 14.1.1978, p. 18.

3. Date cantitative

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

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

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

- pentru preparatele cu doză unică, masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă din fiecare recipient cu doză unică, luând în considerare volumul utilizabil al produsului, după reconstituire, unde este cazul;
- 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 1 g de preparat;
- pentru siropuri, emulsii, preparate granulare și alte forme farmaceutice care trebuie administrate în cantități măsurate, masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă pe cantitatea măsurată.

- 3.2. Substanțele active prezente sub formă de compuși sau derivați sunt indicate cantitativ cu ajutorul masei totale a acestora și, dacă este necesar sau relevant, cu ajutorul masei entității sau entităților active ale moleculei.
- 3.3. Pentru produsele medicinale veterinare care conțin o substanță activă care face pentru prima dată obiectul unei cereri de acordare a unei autorizații de comercializare într-un stat membru, datele cantitative cu privire la o substanță activă care este o sare sau un hidrat se exprimă întotdeauna prin masa radicalului activ sau a radicalilor activi din moleculă. Compoziția cantitativă a tuturor produselor medicinale veterinare autorizate ulterior în statele membre este exprimată în același mod pentru aceeași substanță activă.

4. Dezvoltarea farmaceutică

Se furnizează o explicație privind alegerea compoziției, a constituenților, a ambalajului primar, a unui eventual ambalaj suplimentar și, dacă este cazul, a ambalajului secundar, a funcției excipienților în produsul finit și a metodei de fabricație a produsului finit. Explicația respectivă este susținută cu date științifice referitoare la dezvoltarea farmaceutică. Supradozarea se declară și se prezintă justificarea acesteia. Se demonstrează faptul că instrucțiunile de utilizare și caracteristicile microbiologice (puritatea microbiologică și activitatea antimicrobiană) sunt adecvate pentru utilizarea prevăzută a produsului medicinal veterinar, după cum este specificat în dosarul cererii pentru obținerea autorizației de comercializare.

B. DESCRIEREA METODEI DE FABRICAȚIE

Se indică numele, adresa și responsabilitatea fiecărui producător și fiecare loc de fabricație propus sau locație asociată cu procesul de fabricație și testare.

Descrierea metodei de fabricație care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare în temeiul articolului 12 alineatul (3) litera (d) se redactează astfel încât să ofere o schemă corespunzătoare cu privire la natura operațiilor utilizate.

În acest sens, descrierea include cel puțin următoarele:

- menționarea diferitelor etape de fabricație, astfel încât să se poată evalua dacă procesele utilizate la fabricarea formei farmaceutice respective ar fi putut să determine o modificare nedorită a constituenților;
- pentru fabricația continuă, toate detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității produsului finit;
- formula de fabricație actuală, cu datele cantitative ale tuturor substanțelor utilizate, cantitățile de excipienți fiind indicate, cu toate acestea, prin valori aproximative, în măsura acest lucru este necesar pentru forma farmaceutică respectivă; se menționează orice substanță care ar putea să dispară în timpul fabricației; se indică și se justifică orice supradozare;

- precizarea etapelor de producție în care se recoltează probe pentru testele de control intermediar și limitele aplicabile, dacă alte date din documentele care susțin cererea indică necesitatea efectuării acestor teste pentru controlul calității produsului finit;
- studii experimentale de validare a procesului de fabricație și, după caz, schema de validare a procesului de fabricație pentru serii la scară de producție;
- pentru produsele sterile, în cazul în care sunt utilizate condiții standard de sterilizare care nu sunt prezentate în farmacopeei, detalii privind procesele de sterilizare și/sau procedurile aseptice utilizate.

C. CONTROLUL MATERIALELOR DE START

1. Cerințe generale

În sensul prezentei secțiuni, „materiale de start” reprezintă toți constituenții produsului medicinal veterinar și, dacă este necesar, ai recipientului acestuia, inclusiv ai sistemului de închidere al acestuia, astfel cum sunt menționați la secțiunea A punctul 1 de mai sus.

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

Testele de rutină efectuate pentru fiecare serie de materiale de start trebuie să fie conforme cu cele declarate în cererea de acordare a autorizației de comercializare. În cazul în care se utilizează alte teste decât cele menționate în farmacopee, trebuie furnizate dovezi conform cărora materialele de start respective îndeplinesc condițiile de calitate prevăzute în farmacopee.

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

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

Pentru materialele de start, se prezintă certificate de analiză, pentru a demonstra conformitatea cu specificația definită.

1.1. Substanțe active

Se indică numele, adresa și responsabilitatea fiecărui producător și fiecare loc de producție propus sau locație asociată cu procesul de fabricație și testare a unei substanțe active.

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

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

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

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

1. Informațiile privind procesul de fabricație includ o descriere a procesului de fabricație a substanței active care reprezintă angajamentul solicitantului pentru fabricarea substanței active. Se enumeră toate materialele necesare pentru fabricarea substanței (substanțelor) active, identificându-se etapa în care se utilizează fiecare material în cadrul procesului. Se furnizează informații cu privire la calitatea și controlul acestor materiale. Se furnizează informații care să demonstreze că materialele sunt conforme cu standardele corespunzătoare pentru utilizarea prevăzută.

2. Informațiile privind controlul calității conțin testele (inclusiv criteriile de acceptare) efectuate în fiecare etapă critică, informații privind calitatea și controlul produșilor intermediari și validarea procesului și/sau studiile de evaluare, după caz. De asemenea, acestea conțin rezultatele validării metodelor de analiză aplicate substanței active, după caz.
3. Informațiile privind impuritățile indică impuritățile previzibile împreună cu nivelurile și natura impurităților observate. De asemenea, acestea conțin, după caz, informații privind siguranța acestor impurități.
4. Pentru produsele medicinale veterinare biotehnologice, demonstrația structurii moleculare include secvența schematică a aminoacizilor și masa moleculară relativă.

1.1.1. Substanțe active prezentate în farmacopei

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

Constituenții care îndeplinesc condițiile din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea unuia dintre statele membre sunt considerați conformi cu articolul 12 alineatul (3) litera (i). În acest caz, descrierea metodelor de analiză și a procedurilor se înlocuiește în fiecare secțiune corespunzătoare cu o referință adecvată la farmacopeea în cauză.

În cazurile în care o specificație dintr-o monografie din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea națională a unui stat membru este insuficientă pentru asigurarea calității substanței, autoritățile competente pot solicita mai multe specificații corespunzătoare solicitantului, inclusiv limitele pentru impuritățile specifice împreună cu procedurile de testare validate.

Autoritățile competente informează autoritățile care răspund de farmacopeea în cauză. Deținătorul autorizației de comercializare prezintă autorităților care răspund de farmacopeea în cauză detalii privind presupusa insuficiență și specificațiile suplimentare aplicate.

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

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

1.1.2. Substanțe active care nu sunt prezentate într-o farmacopee

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

- (a) denumirea constituentului, care îndeplinește condițiile din secțiunea A punctul 2, la care se adaugă orice sinonime comerciale sau științifice;

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

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

1.1.3. Caracteristicile fizico-chimice care pot afecta biodisponibilitatea

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

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

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

1.2. Excipienți

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

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

Coloranții care vor fi incluși în produsele medicinale veterinare trebuie să îndeplinească cerințele Directivei 78/25/CEE, cu excepția anumitor produse medicinale veterinare pentru uz topic, cum ar fi zgărzile insecticide și crotaliile auriculare, în cazul în care utilizarea altor coloranți este justificată.

Coloranții trebuie să îndeplinească criteriile de puritate stabilite în Directiva 95/45/CE a Comisiei ⁴⁸.

Pentru excipienții noi, adică excipientul (excipienții) utilizat (utilizați) pentru prima dată într-un produs medicinal veterinar sau printr-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 nonclinice.

⁴⁸ JO L 226, 22.9.1995, p. 1.

1.3. Recipiente - Sisteme de închidere

1.3.1. Substanța activă

Sunt furnizate informații privind recipientul - sistemul de închidere a recipientului pentru substanța activă. Nivelul de informații solicitat trebuie să fie determinat de starea fizică (lichidă, solidă) a substanței active.

1.3.2. Produsul finit

Sunt furnizate informații privind recipientul - sistemul de închidere a recipientului pentru produsul finit. Nivelul de informații solicitat trebuie să fie determinat de calea de administrare a produsului medicinal veterinar și starea fizică (lichidă, solidă) a formei de dozare.

Materialele de ambalare trebuie să corespundă cu cerințele monografiei adecvate din Farmacopeea Europeană. În cazul în care nu există o astfel de monografie, se poate face trimitere la farmacopeea unui stat membru. În lipsa unei astfel de monografii, se poate face trimitere la farmacopeea unei țări terțe. În acest caz, conformitatea acestei monografii trebuie demonstrată.

În lipsa unei monografii care figurează într-o farmacopee, trebuie să se propună și să se justifice o specificație pentru materialul de ambalare.

Trebuie să fie prezentate date științifice privind alegerea și conformitatea materialului de ambalare.

Pentru materialele de ambalare noi care intră în contact cu produsul, trebuie să fie prezentate informații privind compoziția, fabricarea și siguranța.

Specificații și, după caz, datele privind performanța trebuie să fie prezentate pentru orice dispozitiv de dozare sau administrare furnizat împreună cu produsul medicinal veterinar.

1.4. Substanțe de origine biologică

Dacă în procesul de fabricație a produselor medicinale veterinare sunt folosite materiale sursă, cum ar fi microorganismele, țesuturile de origine vegetală sau animală, celulele sau fluidele (inclusiv sângele) de origine umană sau animală sau construcțiile celulare biotehnologice, trebuie să fie descrisă și documentată originea și istoricul acestor materiale de start.

Descrierea materialelor de start trebuie să includă strategia de fabricație, procedurile de purificare/inactivare cu validarea acestora și toate procedurile de control interfazic prevăzute pentru asigurarea calității, a siguranței și a uniformității seriilor de produse finite.

Când se utilizează bănci de celule, caracteristicile lor celulare trebuie să rămână neschimbate la nivelele de pasaje utilizate pentru producție și dincolo de acesta.

Materialele de însămânțare, băncile de celule și seriile de ser și, ori de câte ori este posibil, materialele sursă din care sunt derivate trebuie să fie analizate pentru identificarea agenților externi.

În cazul în care se utilizează materiale de start de origine animală sau umană, trebuie să fie descrise măsurile utilizate pentru a asigura necontaminarea acestora cu agenți patogeni potențiali.

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

Trebuie să se furnizeze documentația care să demonstreze faptul că materialele de însămânțare, celulele de însămânțare, loturile de ser și alte materiale provenite de la speciile de animale relevante pentru transmiterea encefalopatiei spongiforme transmisibile (EST) se conformează cerințelor prevăzute în Nota de ghid privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme la animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și veterinar ⁴⁹, precum și cerințelor prevăzute în monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană. Certificatele de conformitate emise de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale, împreună cu trimerile la monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană, pot fi utilizate pentru a demonstra conformitatea.

⁴⁹ OJ C 24, 28.1.2004, p. 6.

D. TESTE DE CONTROL EFECTUATE ÎN ETAPE INTERMEDIARE ALE PROCESULUI DE FABRICAȚIE

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

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

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

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

E. TESTE EFECTUATE PE PRODUSUL FINIT

Pentru controlul produsului finit, o serie de produse finite conține toate unitățile unei forme farmaceutice care s-au obținut din aceeași cantitate inițială de material și au suferit aceeași serie de operații în procesul de fabricație și/sau sterilizare sau, pentru un proces de fabricație continuu, toate unitățile obținute într-o anumită perioadă de timp.

În cererea de acordare a autorizației de comercializare trebuie să fie enumerate acele teste care se efectuează în mod obișnuit pe fiecare serie de produse medicinale finite. Trebuie să fie precizată frecvența testelor care nu se efectuează în mod obișnuit. trebuie să fie indicate valorile-limită pentru eliberare.

La momentul eliberării, dosarul trebuie să includă date privind testele de control ale produsului finit. Acestea trebuie să fie prezentate în conformitate cu următoarele cerințe.

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

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

1. Caracteristicile generale ale produsului finit

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

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

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

2. Identificarea și conținutul substanței (substanțelor) active

Identificarea și conținutul substanței (substanțelor) active trebuie să se realizeze fie pe o probă reprezentativă din seria de producție, fie pe un număr de unități de dozare analizate individual.

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

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

În anumite cazuri de amestecuri deosebit de complexe, în care analiza substanțelor active care sunt foarte numeroase sau prezente în cantități foarte mici ar necesita o cercetare complicată, dificil de realizat pe fiecare serie 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.

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

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

În cazul în care datele prezentate în secțiunea B indică faptul că se practică o supradozare semnificativă a unei substanțe active la fabricarea produsului medicinal sau în cazul în care rezultatele privind stabilitatea arată că concentrația substanței active scade în timpul depozitării, descrierea testelor de control pentru produsul finit trebuie să includă, unde este cazul, analiza chimică și, dacă este necesar, studiul toxico-farmacologic pentru determinarea modificărilor suferite de substanță și, eventual, caracterizarea și/sau analiza produșilor de degradare.

3. Identificarea și analiza excipienților

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

4. Teste de siguranță

În afară de testele toxico-farmacologice prezentate împreună cu cererea de acordare a autorizației de comercializare, se includ în datele analitice date cu privire la testele de siguranță, precum cele de sterilitate și endotoxină bacteriană, în toate cazurile în care aceste teste trebuie să se realizeze în mod sistematic pentru verificarea calității produsului medicinal.

F. TEST DE STABILITATE

1. Substanța activă (substanțele active)

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

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

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

2. Produsul finit

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.

Trebuie să fie prezentate tipul de studii efectuate privind stabilitatea, protocoalele utilizate, procedurile analitice folosite și validarea acestora împreună cu rezultatele detaliate.

Dacă un produs finit trebuie reconstituit sau diluat înaintea administrării, sunt necesare detalii cu privire la termenul de valabilitate și specificațiile produsului medicinal reconstituit/diluat, susținute de rezultate relevante privind stabilitatea.

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

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

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

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

Trebuie să se prezinte un studiu cu privire la interacțiunea dintre produsul medicinal și recipient, oriunde se consideră că există riscul acestei interacțiuni, în special dacă în cauză sunt preparate injectabile.

trebuie să se prezinte un angajament privind stabilitatea și un rezumat al protocolului.

G. ALTE INFORMAȚII

Pot fi incluse în dosar informații privind calitatea produsului medicinal veterinar, care nu fac obiectul secțiunilor anterioare.

Pentru premixurile medicamentate (produse medicinale destinate a fi încorporate în furajele medicamentate), trebuie să se prezinte informații privind proporția de includere, instrucțiuni privind încorporarea, omogenitatea, compatibilitatea sau caracterul adecvat al furajelor, stabilitatea în furaj și perioada de valabilitate propusă. De asemenea, se furnizează o specificație pentru furajele medicamentate fabricate pe baza acestor premixuri în conformitate cu instrucțiunile de utilizare recomandate.

PARTEA 3: TESTE PRIVIND SIGURANȚA ȘI TESTE PRIVIND REZIDUURILE

Datele și documentele care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare în temeiul articolului 12 alineatul (3) litera (j) a doua și a patra liniuță se prezintă în conformitate cu cerințele de mai jos.

A. Teste de siguranță

CAPITOLUL I: EFECTUAREA TESTELOR

Documentația referitoare la siguranță prezintă următoarele date:

- (a) posibila toxicitate a produsului medicinal veterinar și orice efecte periculoase sau nedorite care pot apărea la animale în condițiile propuse de utilizare; acestea ar trebui evaluate în raport cu gravitatea stării patologice în cauză;
- (b) posibilele reacții adverse la oameni pe care le pot avea reziduurile produselor medicinale veterinare sau ale substanțelor din compoziția produsului medicinal veterinar în produsele alimentare obținute de la animalele tratate și dificultățile pe care ar putea să le creeze aceste reziduuri în prelucrarea industrială a produselor alimentare;
- (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 care ar putea rezulta din utilizarea produsului medicinal veterinar.

Toate rezultatele trebuie să fie fiabile și general valabile. Ori de câte ori este cazul, se utilizează proceduri matematice și statistice pentru conceperea metodelor experimentale și pentru evaluarea rezultatelor. În plus, se furnizează informații cu privire la potențialul terapeutic al produsului și la riscurile determinate de utilizarea acestuia.

În unele cazuri ar putea fi necesară testarea metaboliților compusului de bază, dacă aceștia constituie reziduuri care pot ridica probleme.

Un excipient utilizat în domeniul farmaceutic pentru prima dată trebuie tratat o substanță activă.

1. Identificarea precisă a produsului și a substanței (substanțelor) sale active

- denumirea comună internațională (INN);
- denumirea dată de Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată (IUPAC);
- numărul CAS (Chemical Abstracts Service);
- clasificarea terapeutică, farmacologică și chimică;
- sinonime și abrevieri;

- formula de structură;
- formula moleculară;
- masa moleculară;
- gradul de impuritate;
- compoziția calitativă și cantitativă a impurităților;
- descrierea proprietăților fizice;
- punctul de topire;
- punctul de fierbere;

- presiunea de vapori;
- solubilitatea în apă și în solvenții organici, exprimată în g/l, cu indicarea temperaturii;
- densitatea;
- spectrele de refracție, rotație etc.;
- formula produsului.

2. Farmacologie

Studiile farmacologice au o importanță fundamentală pentru clarificarea mecanismelor prin care produsul medicinal veterinar produce efecte terapeutice și, în consecință, în partea 4 vor fi incluse studiile farmacologice realizate la speciile de animale de laborator și cele țintă.

Cu toate acestea, studiile farmacologice pot fi de ajutor și în înțelegerea fenomenelor toxicologice. Mai mult, în cazul în care un produs medicinal veterinar are efecte farmacologice în absența unui răspuns toxic sau în doze mai mici decât acelea necesare pentru a produce efecte toxice, aceste efecte farmacologice sunt luate în considerare pe parcursul evaluării siguranței produsului medicinal veterinar.

În consecință, 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.

2.1. Farmacodinamie

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

2.2. Farmacocinetică

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

3. Toxicologie

Documentația privind toxicologia respectă ghidurile publicate de Agenție privind abordarea generală în materie de testare și ghidurile privind studiile specifice. Ghidurile conțin:

1. testele de bază necesare pentru toate produsele medicinale veterinare noi care trebuie utilizate la animalele de la care se obțin produse alimentare pentru a evalua siguranța oricăror reziduuri prezente în alimentele pentru consum uman;

2. testele suplimentare pot fi solicitate în funcție de efectele toxicologice specifice, cum ar fi cele asociate structurii, clasei și modului de acțiune al (ale) substanței (substanțelor) active;
3. testele speciale care pot să contribuie la interpretarea datelor obținute în testele de bază sau suplimentare.

Studiile se realizează pe substanța sau substanțele active, și nu pe. În cazul în care sunt necesare studii pe produs, acest lucru este specificat în textul de mai jos.

3.1. Toxicitatea dozei unice

Studiile privind toxicitatea dozei unice pot fi utilizate pentru a preconiza:

- posibilele efecte ale supradozei acute la speciile țintă;
- posibilele efecte ale administrării accidentale la oameni;
- dozele care pot fi folosite în mod util în studiile dozei repetate.

Studiile privind toxicitatea dozei unice ar trebui să indice efectele toxice acute ale substanței și durata de timp care precede 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; aceste căi de expunere ar trebui studiate.

3.2. Toxicitatea dozei repetate

Testele de toxicitate a dozei repetate sunt destinate să evidențieze modificările fiziologice și/sau patologice induse de administrarea repetată a substanței active sau a combinației de substanțe active studiate și determinarea relației dintre modificările respective și dozele administrate.

În cazul substanțelor active din punct de vedere farmacologic sau al produselor medicinale veterinare destinate exclusiv utilizării la animale de la care nu se obțin produse alimentare, în mod normal este suficient un studiu de toxicitate a dozei repetate la o singură specie de animale de laborator. Acest studiu poate fi înlocuit cu un studiu realizat pe animalul țintă. Frecvența și calea de administrare, precum și durata studiului vor fi alese luându-se în considerare condițiile propuse de utilizare clinică. Investigatorul prezintă motivele pentru gradul de extindere și durata studiilor și pentru dozele alese.

În cazul substanțelor sau al produselor medicinale veterinare destinate utilizării la animalele de la care nu se obțin produse alimentare, un studiu de toxicitate a dozei repetate (90 de zile) este efectuat pe o specie de rozătoare și o specie care nu aparține ordinului rozătoarelor, pentru a identifica organele țintă și punctele de control toxicologic și pentru a identifica speciile adecvate și dozele care trebuie utilizate în testele de toxicitate cronică, dacă este cazul.

Investigatorul prezintă motivele pentru speciile alese, având în vedere cunoștințele disponibile cu privire la metabolismul produsului medicinal la animale și la om. Substanța care face obiectul testului se administrează pe cale orală. Investigatorul prezintă în mod clar motivele pentru metoda și frecvența administrării și pentru durata studiilor.

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

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

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

3.3. Toleranța la speciile-țintă

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

3.4. Toxicitatea reproducției, inclusiv dezvoltarea toxicității

3.4.1. Studiul efectelor asupra reproducției

Obiectivul acestui studiu este acela de a identifica eventualele tulburări ale funcției reproductive la masculi sau femele sau eventualele efecte nocive asupra descendenților care ar putea rezulta din administrarea produselor medicinale veterinare sau a substanțelor studiate.

În cazul substanțelor active din punct de vedere farmacologic sau al produselor medicinale veterinare destinate utilizării la animale de la care se obțin produse alimentare, studiul efectelor asupra reproducției se realizează sub forma unui studiu privind reproducția pe mai multe generații, creat pentru a detecta orice efect asupra reproducției la mamifere. Acestea includ efecte asupra fertilității masculilor și femelelor, împerecherii, conceperii, implantării, capacității de menținere a gestației până la termen, parturirii, lactației, supraviețuirii, creșterii și dezvoltării descendentului de la naștere până la înțărare, maturizării sexuale și funcției reproductive ulterioare a descendenților la vârsta adultă. Se utilizează cel puțin trei niveluri de doze. Doza maximă trebuie selectată astfel încât să evidențieze efectele nocive. Doza minimă nu ar trebui să producă niciun semn de toxicitate.

3.4.2. Embriotoxicitate/fetotoxicitate, inclusiv teratogenitate

În cazul substanțelor active din punct de vedere farmacologic sau al produselor medicinale veterinare destinate utilizării la animale de la care se obțin produse alimentare, sunt efectuate teste de dezvoltare a toxicității. Aceste teste sunt create pentru a depista orice efect nociv asupra femelei gestante și asupra dezvoltării embrionului și a fătului ca urmare a expunerii femelei, de la implantare până la ziua dinaintea fătării prevăzute, trecând prin perioada de gestație. Astfel de efecte nocive includ toxicitate crescută în raport cu cea observată la femelele negestante, moartea embrionului/fătului, modificări ale creșterii fătului și modificări structurale ale fătului. Trebuie efectuat un test de dezvoltare a toxicității pe șobolani. În funcție de rezultat, poate fi necesară efectuarea unui studiu pe o altă specie, în conformitate cu orientarea stabilită.

În cazul substanțelor active din punct de vedere farmacologic sau al produselor medicinale veterinare care nu sunt destinate utilizării la animale de la care se obțin produse alimentare, se efectuează un studiu de dezvoltare a toxicității la cel puțin o specie, care poate fi specia țintă, dacă produsul este destinat femelelor care ar putea fi folosite pentru reproducție. Cu toate acestea, în cazul în care utilizarea produsului medicinal veterinar ar conduce la o expunere semnificativă a utilizatorilor, se efectuează studii standard de dezvoltare a toxicității.

3.5. Genotoxicitate

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

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

3.6. Carcinogenitate

Decizia privind necesitatea testelor de carcinogenitate ia în considerare rezultatele testelor de genotoxicitate, raportul dintre structură și activitate și concluziile testelor sistemice de toxicitate care pot fi relevante pentru leziunile neoplazice în studii pe termen mai lung.

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

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

3.7. Excepții

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

- în condițiile de utilizare stabilite, este prevăzută administrarea pe cale orală a produsului medicinal veterinar la animal; sau
- în condițiile de utilizare stabilite, este prevăzută expunerea utilizatorului la produsul medicinal veterinar pe alte căi decât calea dermică; sau
- substanța activă sau metaboliții pot fi introduși în produsele alimentare care provin de la animalul tratat.

4. Alte cerințe

4.1. Studii speciale

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

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

4.2. Proprietățile microbiologice ale reziduurilor

4.2.1. Posibilele efecte asupra florei intestinale umane

Riscul microbiologic potențial prezentat de reziduurile compușilor antimicrobieni pentru flora intestinală umană este investigat în conformitate cu ghidurile stabilite.

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

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

4.3. Observații la oameni

Sunt furnizate informații care să indice dacă substanțele active din punct de vedere farmacologic ale produsului medicinal veterinar sunt utilizate ca produse medicinale în terapia umană; în caz afirmativ, este realizată o compilație a tuturor efectelor observate la oameni (inclusiv reacțiile adverse) și a cauzelor lor, în măsura în care ar putea fi importante pentru evaluarea siguranței produsului medicinal veterinar, incluzând, după caz, rezultate ale unor studii publicate; în cazurile în care constituenții produselor nu sunt utilizați sau nu mai sunt utilizați ca produse medicinale în terapia umană, trebuie specificate motivele pentru aceasta.

4.4. Dezvoltarea rezistenței

În cazul produselor medicinale veterinare, este necesară transmiterea unor date privind apariția potențială a unor bacterii rezistente care pot afecta sănătatea oamenilor. Mecanismele de dezvoltare a rezistenței 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 prevăzute ale produsului medicinal veterinar.

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

5. Siguranța utilizatorului

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

6. Evaluarea riscului pentru mediu

6.1. Evaluarea riscului pentru mediu ale produselor medicinale veterinare care nu conțin sau nu constau în organisme modificate genetic

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

Evaluarea se desfășoară în mod normal în două faze. Prima fază a evaluării se efectuează întotdeauna. Detaliile evaluării se furnizează în conformitate cu ghidurile adoptate. Evaluarea indică expunerea potențială a mediului la produsul și nivelul de risc asociat unei asemenea expuneri, luând în considerare, în special, următoarele elemente:

- specia (speciile) de animale-țintă și modelul de utilizare propus;
- metoda de administrare, în special măsura în care produsul va pătrunde probabil direct în sistemele de mediu;
- posibila excreție a produsului, a substanțelor active ale acestuia sau a metaboliților relevanți în mediu de către animalele tratate; persistența în aceste excremente;
- eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a altor deșeuri de produse medicinale.

Într-o a doua fază, se desfășoară o anchetă specifică suplimentară privind comportamentul produsului și efectele acestuia asupra ecosistemelor individuale, în conformitate cu ghidurile specifice. Se iau în considerare nivelul de expunere a mediului la produs și informațiile disponibile privind proprietățile fizico/chimice, farmacologice și/sau toxicologice ale substanței (substanțelor) în cauză, inclusiv metaboliți, în cazul unui risc identificat, care au fost obținute în timpul desfășurării celorlalte teste și studii necesare prin prezenta directivă.

6.2. Evaluarea riscului pentru mediu al produselor medicinale veterinare care conțin sau constau în organisme modificate genetic

În cazul produselor medicinale veterinare care conțin sau constau în organisme modificate genetic, cererea este însoțită și de documentele cerute în baza articolului 2 și al părții C din Directiva 2001/18/CE.

CAPITOLUL II: PREZENTAREA DATELOR ȘI A DOCUMENTELOR

Dosarul testelor de siguranță include următoarele:

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

Fiecare raport de studiu include:

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

B. Teste privind reziduurile

CAPITOLUL I: EFECTUAREA TESTELOR

1. Introducere

În sensul prezentei anexe, se aplică definițiile din Regulamentul (CEE) nr. 2377/90 al Consiliului ⁵⁰.

Scopul studierii eliminării reziduurilor din țesuturile comestibile sau din ouă, lapte și miere care provin de la animale tratate este de a determina în ce condiții și în ce măsură reziduurile pot să persiste în produse alimentare care provin de la aceste animale. În plus, studiile vor permite stabilirea unei perioade de așteptare.

Pentru produsele medicinale veterinare destinate utilizării la animale de la care se obțin produse alimentare, documentația referitoare la reziduuri arată:

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

⁵⁰ JO L 224, 2.4.1990, p. 1.

2. Metabolismul și cinetica reziduurilor

2.1. Farmacocinetică (absorbție, distribuție, metabolism, excreție)

Se prezintă un rezumat al datelor farmacocinetice care includ referințe la studiile farmacocinetice la speciile țintă prezentate în partea 4. Nu este necesară prezentarea întregului raport de studiu.

Obiectivul studiilor farmacocinetice cu privire la reziduurile produselor medicinale veterinare este acela de a evalua absorbția, distribuția, metabolismul și excreția produsului la speciile țintă.

Produsul finit sau o formulă care are caracteristici comparabile în ceea ce privește biodisponibilitatea cu produsul finit va fi administrată la speciile de animale țintă în doza maximă recomandată.

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

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

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

2.2. Eliminarea reziduurilor

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

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

3. Metoda analitică de determinare a reziduurilor

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

Se descriu următoarele caracteristici:

- specificitatea;
- exactitatea;
- precizia;

- limita de detecție;
- limita de cuantificare;
- practicabilitatea și aplicabilitatea în condiții normale de laborator;
- susceptibilitatea la interferență;
- stabilitatea reziduurilor găsite.

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

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

CAPITOLUL II: PREZENTAREA DATELOR ȘI A DOCUMENTELOR

1. Identificarea produsului

Se asigură identificarea produsului medicinal veterinar (produselor medicinale veterinare) utilizat (utilizate) în cadrul testării, inclusiv:

- compoziția;
- rezultatele testelor fizico-chimice (activitate și puritate) pentru seria (seriile) relevant(e);
- identificarea seriei;
- legătura cu produsul finit;
- activitatea specifică și puritatea radioactivă a substanțelor marcate;
- poziția în moleculă a atomilor marcați.

Dosarul testelor privind reziduurile include:

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

Fiecare raport de studiu include:

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

PARTEA 4: STUDII PRECLINICE ȘI CLINICE

Datele și documentele care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare conform articolului 12 alineatul (3) litera (j) a treia liniuță se prezintă în conformitate cu cerințele de mai jos.

CAPITOLUL I: CERINȚE PRECLINICE

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

A. Farmacologie

A.1. Farmacodinamie

Sunt caracterizate efectele farmacodinamice ale substanței (substanțelor) active incluse în produsul medicinal veterinar.

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

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

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

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

Se descriu amănunțit metodele experimentale, cu excepția cazului în care acestea sunt proceduri standard, astfel încât să fie posibilă reproducerea lor, iar investigatorul stabilește validitatea acestora. Rezultatele experimentale se prezintă în mod clar, iar pentru anumite tipuri de teste se apreciază importanța statistică a acestora.

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

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

A.2. Dezvoltarea rezistenței

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

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

A.3. Farmacocinetică

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

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

- (i) farmacocinetică descriptivă care permite stabilirea parametrilor de bază;
- (ii) utilizarea acestor parametri pentru studierea relațiilor dintre posologie, concentrația în plasmă și în țesuturi de-a lungul timpului și efectele farmacologice, terapeutice sau toxice;
- (iii) după caz, compararea cineticii dintre diversele specii țintă și examinarea eventualelor diferențe dintre specii care au un impact asupra siguranței speciei țintă de animale și asupra eficacității produsului medicinal veterinar.

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

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

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

Pentru a se stabili bioechivalența, se realizează studii adecvate de biodisponibilitate:

- atunci când se compară un produs medicinal veterinar reformulat cu unul existent;
- atunci când este necesar în vederea comparării unei noi metode sau căi de administrare cu una stabilă.

B. Toleranța la specia sau speciile-țintă

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

CAPITOLUL II: CERINȚE CLINICE

1. Principii generale

Obiectivul studiilor clinice este de a demonstra sau de a confirma efectul produsului medicinal veterinar după administrarea acestuia conform posologiei recomandate și prin calea de administrare recomandată și de a specifica indicațiile și contraindicațiile acestuia în funcție de specie, vârstă, rasă și sex, instrucțiunile de utilizare, precum și eventualele reacții adverse pe care le-ar putea produce.

Datele experimentale sunt confirmate prin date obținute în condiții normale de utilizare.

Dacă nu există o justificare pentru situația contrară, studiile clinice se realizează pe animale de control (studii clinice controlate). Rezultatele obținute privind eficacitatea ar trebui să fie comparate cu cele obținute la speciile țintă de animale cărora le-a fost administrat un produs medicinal veterinar autorizat în Comunitate pentru aceleași indicații terapeutice la aceleași specii țintă 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.

În conceperea protocolului, în analiza și în evaluarea studiilor clinice se utilizează principii statistice consacrate, cu excepția cazurilor în care neutilizarea lor este justificată.

În cazul unui produs medicinal veterinar destinat în principal utilizării în scopul intensificării performanțelor, se acordă o atenție deosebită:

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

2. Realizarea studiilor clinice

Toate studiile clinice veterinare sunt efectuate în conformitate cu un protocol de studiu detaliat.

Studiile clinice efectuate pe teren se realizează în conformitate cu principiile de bună practică clinică, în afara cazului în care au fost altfel justificate.

Înainte de începerea oricărui studiu pe teren, se obține și se raportează consimțământul informat al proprietarului de animale care urmează să fie utilizate în studiu. În special, proprietarul animalelor este informat în scris cu privire la consecințele participării animalelor la studiu pentru eliminarea ulterioară a animalelor tratate sau pentru colectarea de produse alimentare provenite de la animalele tratate. O copie a acestei notificări, contrasemnată și datată de proprietarul animalelor, se include în documentația aferentă studiului.

În afara cazului în care studiul pe teren se realizează după metoda oarbă, dispozițiile de la articolele 55, 56 și 57 se aplică, prin analogie, cu eticheta formulelor destinate utilizării în studiile veterinare efectuate pe teren. În toate cazurile,, mențiunea „numai pentru uz în studii veterinare efectuate pe teren” figurează distinct și permanent pe etichetă.

CAPITOLUL III: DATE ȘI DOCUMENTE

Dosarul privind eficacitatea include toată documentația preclinică și clinică și/sau rezultatele studiilor, indiferent dacă acestea sunt în favoarea sau în defavoarea produsului medicinal veterinar, pentru a permite o evaluare globală obiectivă a balanței beneficiu/risc a produsului în cauză.

1. Rezultatele studiilor preclinice

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

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

Dacă pe parcursul testelor survin rezultate neașteptate, acestea trebuie detaliate.

În plus, în toate studiile preclinice sunt furnizate următoarele date:

- (a) un rezumat;

- (b) un protocol experimental detaliat care cuprinde o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate, detalii cu privire la specie, vârstă, greutate, sex, număr, specie sau rasă de animale, identificarea animalelor, doza, calea și schema de administrare;
- (c) o analiză statistică a rezultatelor, dacă este relevantă;
- (d) o discuție obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar.

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

2. Rezultatele studiilor clinice

Toate datele sunt prezentate pentru 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.

Datele sunt furnizate sub forma următoare:

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

- (c) detalii privind protocolul de studiu clinic, care cuprinde o descriere a metodelor utilizate, inclusiv a metodelor aleatorii și a metodei oarbe, detalii privind, de exemplu, calea de administrare, schema de administrare, doza, identificarea animalelor care au făcut obiectul studiului, specia sau rasa, vârsta, greutatea, sexul, starea fiziologică;
- (d) metoda de creștere și hrănire a animalelor, precizându-se compoziția hranei acestora și natura și cantitatea tuturor aditivilor din hrana animalelor;
- (e) un studiu de caz (pe cât de complet posibil), care să includă apariția și evoluția eventualelor boli intercurrente;
- (f) diagnosticul și mijloacele utilizate pentru stabilirea acestuia;
- (g) semnele clinice, dacă este posibil, în funcție de criterii convenționale;
- (h) identificarea precisă a formulei produsului medicinal veterinar utilizat în cadrul studiului clinic și rezultatele testelor fizico-chimice pentru seria (seriile) relevant(e);

- (i) doza produsului medicinal veterinar, metoda, calea și frecvența de administrare și, după caz, precauțiile care trebuie urmate pe parcursul administrării (durata injectării etc.);
- (j) durata tratamentului și a perioadei de observație ulterioară;
- (k) toate detaliile privind alte produse medicinale veterinare care au fost administrate în perioada examinării fie înainte, fie simultan cu produsul testat și, în acest ultim caz, detalii privind eventualele interacțiuni observate;
- (l) toate rezultatele studiilor clinice, descrise în totalitate pe baza criteriilor de eficacitate și a punctelor finale specificate în protocolul studiului clinic și incluzând rezultatele analizelor statistice, dacă acest lucru este adecvat;
- (m) toate datele legate de orice efecte neintenționate, indiferent dacă sunt vătămătoare sau nu, și de măsurile luate în consecință; dacă este posibil, se studiază legătura cauză-efect;

- (n) efectul asupra performanțelor animalelor, dacă acest lucru este relevant;
- (o) efectele asupra calității alimentelor obținute de la animalele tratate, mai ales în cazul produselor medicinale veterinare destinate utilizării în scopul intensificării performanțelor;
- (p) câte o concluzie privind siguranța și eficacitatea pentru fiecare caz în parte sau o concluzie rezumativă privind frecvența sau alte variabile adecvate, în cazul tratamentelor colective specifice.

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

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

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

- (a) numărul de controale și de animale testate în cadrul testului, fie individual, fie colectiv, cu o clasificare în funcție de specie sau rasă, vârstă și sex;

(b) numărul animalelor retrase prematur din studiu și motivele acestei retrageri;

(c) în cazul animalelor de control, dacă acestea:

— nu au primit niciun tratament; sau

— le-a fost administrat placebo; sau

— le-a fost administrat un alt produs medicinal veterinar autorizat în Uniune cu aceleași indicații de utilizare la aceeași specie țintă de animale; sau

— le-a fost administrată aceeași substanță activă cu cea care face obiectul studiului, sub o altă formulă sau pe o altă cale de administrare;

(d) frecvența reacțiilor adverse observate;

- (e) observații referitoare la efectul asupra performanțelor animalelor, după caz;
- (f) detalii privind animalele care au făcut obiectul testului și care pot fi supuse unui risc mai ridicat din cauza vârstei, a modului de creștere sau alimentare sau a scopului pentru care sunt crescute sau a căror stare fiziologică sau patologică necesită o atenție specială;
- (g) o evaluare statistică a rezultatelor.

În final, investigatorul formulează concluzii generale privind eficacitatea și siguranța produsului medicinal veterinar în condițiile de utilizare propuse și, în mod special, precizează orice informații referitoare la indicații și contraindicații, dozare și durata medie a tratamentului și, după caz, la eventualele interacțiuni observate cu alte produse medicinale veterinar sau aditivi din hrana animalelor, precum și orice precauții speciale care trebuie luate în timpul tratamentului, precum și simptomele clinice ale supradozării, atunci când acestea sunt observate.

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

TITLUL II

CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE IMUNOLOGICE

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 imunologice, cu excepția cazurilor în care produsele respective sunt destinate utilizării la anumite specii de animale sau conform anumitor indicații specifice definite la titlul III și în ghidurile relevante.

PARTEA 1: REZUMATUL DOSARULUI

A. INFORMAȚII ADMINISTRATIVE

Produsul medicinal veterinar imunologic care constituie obiectul cererii se identifică prin denumirea acestuia și denumirea substanței (substanțelor) active, împreună cu activitatea biologică, potența sau titrul, forma farmaceutică, calea și, după caz, metoda de administrare și o descriere a prezentării comerciale finale a produsului, inclusiv prin ambalaj, etichetă și prospect. Diluanții pot fi ambalați împreună cu flacoanele de vaccin sau separat.

Informațiile referitoare la diluanții care sunt necesari pentru prepararea vaccinului final sunt incluse în dosar. Un produs medicinal veterinar imunologic este considerat un singur produs medicinal chiar și în cazul în care sunt necesari mai mulți diluanți pentru obținerea unor diferite preparate ale produsului finit, care se administrează pe căi diferite sau prin metode diferite.

Se prezintă numele și adresa solicitantului, împreună cu numele și adresele producătorului și ale locurilor implicate în diferite etape de fabricație și control [inclusiv cele ale producătorului produsului finit și ale producătorului (producătorilor) substanței (substanțelor) active] și, dacă este relevant, numele și adresa importatorului.

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

La informațiile administrative se anexează copii ale documentelor care atestă că producătorul este autorizat să producă produse medicinale veterinare imunologice, conform definiției prevăzute la articolul 44. În plus, se furnizează o listă a organismelor manipulate la locul de producție.

Solicitantul furnizează o listă a țărilor în care a fost obținută o autorizație și o listă a țărilor în care a fost transmisă o cerere sau în care a fost respinsă cererea.

B. REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

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

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

C. REZUMATUL DETALIAȚ ȘI REZUMATUL ASPECTELOR CRITICE

Fiecare rezumat detaliat sau rezumat al aspectelor critice menționat la articolul 12 alineatul (3) al doilea paragraf se redactează prin prisma cunoștințelor științifice disponibile la momentul depunerii cererii. Aceste rezumate conțin o evaluare a diverselor teste și studii efectuate, care constituie dosarul autorizației de comercializare, și se referă la toate aspectele relevante pentru evaluarea calității, a siguranței și a eficacității produsului medicinal veterinar imunologic. Acestea prezintă detalii privind rezultatele testelor și ale studiilor incluse la dosar, precum și trimiteri bibliografice precise.

Toate datele importante se prezintă pe scurt într-o anexă la rezumatul detaliat și la cel al aspectelor critice, redactat, ori de câte ori este posibil, sub formă tabelară sau grafică. Rezumatul detaliat și cel al aspectelor critice fac trimiteri precise la informațiile cuprinse în documentația principală.

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

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

Toate procedurile de testare îndeplinesc criteriile necesare pentru analiza și controlul calității materialelor de start și ale produsului finit și trebuie să fie proceduri validate. Se prezintă rezultatele studiilor de validare. Se descrie suficient de detaliat orice aparat sau echipament special care se poate utiliza și, dacă este posibil, se prezintă și o schemă a acestuia. În cazul în care este necesar, se adaugă formulele reactivilor de laborator ale fiecărei metode de fabricație.

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.

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

A. DATE CALITATIVE ȘI CANTITATIVE ALE CONSTITUENȚILOR

1. Date calitative

„Datele calitative” ale tuturor constituenților produsului medicinal veterinar imunologic reprezintă denumirea sau descrierea următoarelor:

— substanța activă (substanțele active);

- componenții adjuvanților;
- componentul (componenții) excipienților, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv conservanții, stabilizatorii, emulsifianții, coloranții, substanțele aromatizante, substanțele aromatice, marcatorii etc.;
- componenții formei farmaceutice administrate animalelor.

La aceste date se adaugă orice alte date relevante referitoare la recipient și, după caz, la modul de închidere a acestuia, împreună cu detalii privind dispozitivele cu ajutorul cărora se utilizează sau se administrează produsul medicinal veterinar imunologic și care se livrează împreună cu produsul medicinal. 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 în vederea evaluării produsului.

2. „Terminologie uzuală”

„Terminologia uzuală” care trebuie folosită la descrierea componenților produselor medicinale veterinare imunologice reprezintă, fără a aduce atingere aplicării celorlalte dispoziții din articolul 12 alineatul (3) litera (c):

- pentru substanțele care apar în Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, care apar în farmacopeea unuia dintre statele membre, va fi obligatoriu pentru toate substanțele respective titlul principal al monografiei în cauză, împreună cu referința la farmacopeea în cauză;

- pentru alte substanțe, denumirea comună internațională recomandată de Organizația Mondială a Sănătății, 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 și a materialelor de start din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, orice alte detalii relevante;
- pentru coloranți, desemnarea prin codul „E” care le este atribuit în Directiva 78/25/CEE.

3. Date cantitative

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

Dacă a fost definită o unitate internațională de activitate biologică, aceasta va fi utilizată.

Unitățile de activitate biologică pentru care nu există date publicate se exprimă astfel încât să ofere informații clare cu privire la activitatea constituenților, de exemplu, precizându-se efectul imunologic pe care se bazează metoda de stabilire a dozei.

4. Dezvoltarea produsului

Se oferă o explicație cu privire la compoziție, componente și recipiente, explicație susținută cu date științifice referitoare la prepararea produsului. Se declară supradozarea la fabricație și se prezintă justificarea acesteia.

B. DESCRIEREA METODEI DE FABRICAȚIE

Descrierea metodei de fabricație anexată la cererea de acordare a autorizației de comercializare în temeiul articolului 12 alineatul (3) litera (d) se redactează astfel încât să ofere o descriere corespunzătoare a naturii operațiilor utilizate.

În acest sens, descrierea include cel puțin următoarele:

- diferitele etape de fabricație (inclusiv procedurile de producere a antigenului și de purificare), astfel încât să se poată aprecia reproductibilitatea procedurii de fabricație și riscurile de efecte nocive ale produsului finit, cum ar fi contaminarea microbiologică; se demonstrează validarea etapelor-cheie ale procesului de producție, precum și validarea procesului de producție în ansamblu, prin transmiterea rezultatelor obținute pentru trei loturi succesive prin utilizarea metodei descrise;
- pentru fabricația continuă, toate detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității și a uniformității fiecărei serii de produs finit;

- o listă a substanțelor și a etapelor adecvate în care acestea au fost utilizate, inclusiv pentru substanțele care nu se pot recupera în cursul fabricației;
- detalii privind amestecul, cu date cantitative referitoare la toate substanțele utilizate;
- definirea etapelor din procesul de fabricație în care sunt prelevate probe pentru controalele de pe parcursul producției.

C. PRODUCȚIA ȘI CONTROLUL MATERIALELOR DE START

În sensul prezentei secțiuni, „materiale de start” înseamnă toate componentele utilizate la producerea produs medicinal veterinar imunologic. Mediile de cultură care sunt formate din mai multe componente utilizate pentru producția substanței active se consideră a fi un singur material de start. Cu toate acestea, se prezintă compoziția calitativă și cantitativă a oricărui mediu de cultură în măsura în care autoritățile consideră că aceste informații sunt relevante pentru calitatea produsului finit, precum și eventualele riscuri asociate. În cazul în care sunt utilizate la prepararea acestor medii de cultură materii de origine animală, trebuie specificate specia animalelor respective și țesutul utilizat.

Dosarul include specificațiile, informațiile privind testele care trebuie efectuate pentru controlul calității tuturor seriilor de materiale de start și rezultatele pentru o serie în ceea ce privește toate componentele utilizate și se transmite în conformitate cu dispozițiile următoare.

1. Materialele de start prezentate în farmacopei

Monografiile Farmacopeii Europene se aplică tuturor materialelor de start care sunt prezentate în aceasta.

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

Constituenții care îndeplinesc cerințele din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea unuia dintre statele membre pot fi considerați conformi cu articolul 12 alineatul (3) litera (i). În acest caz, descrierea metodelor de analiză se poate înlocui cu o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.

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

Controalele de rutină efectuate pentru fiecare serie 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, trebuie furnizate dovezile îndeplinirii de către materialele de start respective a cerințelor de calitate prevăzute în farmacopee.

În cazurile în care o specificație sau alte dispoziții dintr-o monografie a Farmacopeii Europene sau din farmacopeea națională a unui stat membru ar putea să fie insuficiente pentru asigurarea calității substanței, autoritățile competente pot cere solicitantului autorizației de comercializare specificații mai adecvate. Presupusa insuficiență este raportată autorităților care răspund de farmacopeea în cauză.

În cazurile în care o sușă nu este descrisă nici în Farmacopeea Europeană, nici în farmacopeea unui stat membru, se poate accepta și conformitatea cu o monografie din farmacopeea unei țări terțe; în aceste cazuri, solicitantul prezintă o copie a monografiei, la care adaugă, în cazul în care este necesar, validarea procedurilor de testare conținute în monografie și, după caz, o traducere a acestora.

În cazul în care sunt utilizate materiale de start de origine animală, acestea sunt conforme cu monografiile relevante, inclusiv cu monografiile generale și cu capitolele generale din Farmacopeea Europeană. Testele și controalele efectuate trebuie să corespundă materialelor de start.

Solicitantul furnizează documentație pentru a demonstra că materialele de start și procesul de fabricație a produsului medicinal veterinar se conformează cerințelor prevăzute în Nota explicativă privind reducerea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme la animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și al produselor medicinale veterinare, precum și cerințelor prevăzute în monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană. Certificatele de conformitate emise de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale, împreună cu trimerile la monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană, pot fi utilizate pentru a demonstra conformitatea.

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

2.1. Materialele de start de origine biologică

Descrierea este prezentată sub forma unei monografii.

Oricând este posibil, producția vaccinului se bazează pe un sistem lot de tulpină și pe bănci de celule stabilizate. Pentru producția produselor medicinale veterinare imunologice care constau în seruri, se indică originea, starea generală a sănătății și starea imunologică a animalelor de la care se obțin produse alimentare și se utilizează amestecuri definite de materiale sursă.

Se descrie și se documentează originea, inclusiv regiunea geografică, și istoricul materialelor de start. Pentru materialele de start obținute prin inginerie genetică, aceste informații includ detalii, cum ar fi descrierea celulelor sursă sau a tulpinilor, crearea vectorului de expresie (denumire, origine, funcția repliconului, agentul/agenții de reglare a promotorului și alte elemente de reglare), controlul secvenței de ADN sau ARN efectiv inserate, secvențele oligonucleotidice ale plasmidelor vector din celule, plasmida utilizată pentru cotransfecție, genele adăugate sau eliminate, proprietățile biologice ale structurii finale și ale genelor exprimate, numărul de copii și stabilitatea genetică.

Tulpinile, inclusiv băncile de celule și serul brut pentru producția de antiser, sunt supuse testelor de identificare și testelor pentru agenții externi.

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

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

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

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

Pentru vaccinurile atenuate vii, stabilitatea caracteristicilor de atenuare trebuie să fie demonstrată pe tulpină.

În documentație se furnizează informații care demonstrează faptul că tulpinile, băncile de celule, seriile de ser și alte materiale provenite de la speciile de animale relevante pentru transmiterea encefalopatiei spongiforme transmisibile (EST) se conformează cerințelor prevăzute în Nota explicativă privind reducerea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme la animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și al produselor medicinale veterinare, precum și cerințelor prevăzute în monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană. Certificatele de conformitate emise de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale, împreună cu trimiterile la monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană, pot fi utilizate pentru a demonstra conformitatea.

Dacă este necesar, sunt prezentate probe ale materialelor de start de origine biologică sau ale reagenților utilizați în procedurile de testare, pentru a permite autorității competente să ia măsurile necesare pentru realizarea de teste de control.

2.2. Materialele de start de origine nebiologică

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

- denumirea materialului de start, care îndeplinește cerințele prevăzute în secțiunea A punctul 2, la care se adaugă orice sinonime comerciale sau științifice;
- descrierea materialului de start, într-o formă similară celei utilizate în articolele descriptive din Farmacopeea Europeană;
- funcția materialului de start;
- metodele de identificare;
- toate precauțiile speciale care ar putea să fie necesare în timpul depozitării materialului de start și, dacă este necesar, se indică termenul de valabilitate al acestuia.

D. TESTELE DE CONTROL PE PARCURSUL PROCESULUI DE FABRICAȚIE

1. În dosar se includ date privind testele de control, care sunt efectuate asupra produselor intermediare în vederea verificării uniformității procesului de fabricație și a produsului finit.
2. Pentru vaccinurile inactivate sau detoxificate, inactivarea sau detoxificarea se testează în fiecare etapă a producției, cât mai rapid posibil după încheierea procesului de inactivare sau detoxificare și după neutralizare, în cazul în care aceasta are loc, dar înaintea următoarei etape de producție.

E. TESTELE DE CONTROL ALE PRODUSULUI FINIT

Pentru toate testele, descrierea tehnicilor de analiză a produsului finit cuprinde detalii suficiente de precizie pentru evaluarea calității.

Dosarul include date privind testele de control ale produsului finit. Dacă există monografii adecvate, când se utilizează alte proceduri de testare și valori-limită decât cele menționate în monografiile din Farmacopeea Europeană sau, dacă nu din aceasta, din farmacopeea unui stat membru, trebuie prezentată dovada că produsul finit ar putea, dacă este testat conform acestor monografii, să îndeplinească condițiile de calitate din acea farmacopee, pentru forma farmaceutică în cauză. În cererea de acordare a autorizației de comercializare se prezintă testele, care se realizează pe probe reprezentative din fiecare serie de produse finite. Se precizează frecvența testelor care nu se realizează pe fiecare serie. Se indică valorile-limită pentru livrare.

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

1. Caracteristicile generale ale produsului finit

Testele privind caracteristicile generale se referă, ori de câte ori acestea sunt aplicabile, la verificarea maselor medii și a deviațiilor maxime, la teste mecanice, fizice sau chimice, la determinarea caracteristicilor fizice, cum ar fi densitatea, pH-ul, vâscozitatea etc. Pentru fiecare caz special, în ceea ce privește fiecare dintre aceste caracteristici, solicitantul stabilește specificațiile și limitele de acceptabilitate adecvate.

2. Identificarea substanței (substanțelor) active

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

3. Titrul sau potența seriei

Se efectuează o cuantificare a substanței active pe fiecare serie pentru a demonstra că fiecare prezintă gradul adecvat de potență sau titrul adecvat pentru a asigura eficacitatea și siguranța lotului.

4. Identificarea și analiza adjuvanților

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

5. Identificarea și analiza componentelor excipienților

În măsura în care este necesar, excipientul (excipienții) face (fac) obiectul cel puțin al unor teste de identificare.

Pentru agenții de conservare, este obligatoriu un test al limitei superioare și al celei inferioare. Un test al limitei superioare este obligatoriu pentru orice alte componente ale excipienților susceptibile de a cauza o reacție adversă.

6. Teste de siguranță

Pe lângă rezultatele testelor prezentate în conformitate cu partea 3 a prezentului titlu (Teste de siguranță), sunt prezentate informații cu privire la testele de siguranță efectuate asupra seriilor. De preferință, aceste teste sunt studii de supradozare efectuate pe cel puțin una dintre cele mai sensibile specii țintă și cel puțin pe calea recomandată de administrare care prezintă cel mai mare risc. În cazul în care s-a produs un număr suficient de serii de producție consecutive, acestea fiind considerate conforme în urma testului, se poate renunța la aplicarea de rutină a testului de siguranță a seriilor, în interesul bunăstării animalelor.

7. Testul privind sterilitatea și puritatea

Se realizează teste adecvate pentru a demonstra absența contaminării cu agenți externi sau alte substanțe, în funcție de natura produsul medicinal veterinar imunologic, de metoda și condițiile de fabricație. În cazul în care pentru fiecare serie se efectuează în mod obișnuit mai puține teste decât numărul prevăzut în Farmacopeea Europeană, testele efectuate pentru conformitatea cu monografia vor avea o importanță esențială. Trebuie furnizate dovezi conform cărora produsul medicinal veterinar imunologic ar îndeplini cerințele în cazul în care ar fi testat în totalitate în conformitate cu monografia.

8. Umiditatea reziduală

Pentru fiecare serie de produs medicinal liofilizat, se testează umiditatea reziduală.

9. Inactivare

Pentru vaccinurile inactivate, testul pentru verificarea inactivării se efectuează pe produsul medicinal în recipientul final al acestuia, cu excepția cazului în care un astfel de test a fost efectuat într-una dintre ultimele etape de fabricație.

F. UNIFORMITATEA SERIILOR

Pentru a asigura o calitate constantă a produsului medicinal de la o serie la alta și pentru a demonstra conformitatea cu specificațiile, se furnizează un protocol complet pentru trei serii consecutive, prezentând rezultatele tuturor testelor efectuate pe parcursul producției și asupra produsului finit.

G. TESTELE PRIVIND STABILITATEA

Datele și documentele care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare conform articolului 12 alineatul (3) literele (f) și (i) se prezintă în conformitate cu următoarele cerințe.

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

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

Pentru produsele medicinale administrate în hrana animalelor, este necesară și transmiterea informațiilor cu privire la termenul de valabilitate al produsului medicinal, în diferite etape ale amestecului, când acesta este amestecat în conformitate cu instrucțiunile recomandate.

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

Datele privind stabilitatea obținute în cazul produselor medicinale combinate se pot utiliza drept date preliminare pentru produsele medicinale derivate care conțin unul sau mai multe componente identice.

Termenul de valabilitate propus se justifică.

Se demonstrează eficacitatea oricărui sistem de conservare.

Informațiile privind eficacitatea conservanților în cazul altor produse medicinale veterinare imunologice similare produse de același producător pot fi suficiente.

H. ALTE INFORMAȚII

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

PARTEA 3: TESTE DE SIGURANȚĂ

A. INTRODUCERE ȘI CERINȚE GENERALE

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

În cazul în care produsele medicinale veterinare imunologice constau în organisme vii, mai ales cele transmisibile prin animalele vaccinate, se evaluează riscul potențial pentru animalele nevaccinate din aceeași specie sau din oricare altă specie potențial expusă.

Studiile de siguranță se realizează pe specia țintă. Doza care trebuie utilizată reprezintă cantitatea de produs medicinal recomandată pentru utilizare, iar seria utilizată pentru testul de siguranță este selectat dintre seriile produse în conformitate cu procesul de fabricație descris în partea 2 a cererii.

În cazul produselor medicinale veterinare imunologice care conțin un organism viu, doza care trebuie utilizată în testele de laborator descrise în secțiunile B.1 și B.2 reprezintă cantitatea de produs medicinal care conține titrul maxim. În cazul în care este necesar, concentrația de antigen poate fi ajustată pentru a obține doza cerută. Pentru vaccinurile inactivate, doza care trebuie utilizată reprezintă cantitatea recomandată pentru utilizare având un conținut maxim de antigen; orice utilizare a unei doze diferite trebuie să fie justificată.

Documentația privind siguranța se utilizează pentru evaluarea riscurilor care ar putea rezulta în urma expunerii oamenilor la produsul medicinal veterinar, de exemplu în timpul administrării acestuia la animale.

B. TESTELE DE LABORATOR

1. Siguranța administrării unei doze unice

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

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

Acest studiu poate face parte din studiul privind dozele repetate care face obiectul punctului 3 sau poate fi omis în cazul în care pe parcursul studiului privind supradozarea cerut în temeiul punctului 2 nu au fost constatate semne de reacții sistemice sau locale.

2. Siguranța administrării unei supradoze unice

Numai produsele medicinale veterinare imunologice vii necesită efectuarea testului privind supradozarea.

Categoriilor celor mai sensibile de animale din speciile țintă li se administrează, pe fiecare dintre căile de administrare recomandate, o supradoză din produsul medicinal veterinar imunologic, cu excepția cazului în care se justifică selectarea celei mai sensibile dintre mai multe căi de administrare asemănătoare. În cazul produselor medicinale veterinare imunologice administrate prin injectare, dozele și calea (căile) 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 timp de cel puțin 14 zile după administrare, în vederea studierii semnelor de reacții sistemice și locale. Se înregistrează alte criterii, cum ar fi temperatura rectală și măsurători privind randamentul.

După caz, aceste studii includ examinări detaliate post mortem, macroscopice și microscopice, ale zonei unde a fost efectuată injecția, în cazul în care aceste examinări nu au fost efectuate în temeiul punctului 1.

3. Siguranța administrării dozei repetate

În cazul produselor medicinale veterinare imunologice care trebuie administrate de mai multe ori în cadrul unei scheme de vaccinare primare, este necesară efectuarea unui studiu privind administrarea repetată a unei doze unice pentru a detecta eventualele efecte nocive pe care aceasta le-ar putea avea. Aceste teste se efectuează pe cele mai sensibile categorii ale speciei țintă (cum ar fi anumite rase sau grupe de vârstă), pe fiecare cale recomandată de administrare.

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

4. Examinarea performanței reproductive

Se are în vedere examinarea performanței reproductive dacă datele sugerează că materialul de start din care este alcătuit produsul medicinal ar putea fi un posibil factor de risc. Performanța reproductivă a masculilor și a femelelor negestante și gestante se studiază la doza recomandată și utilizându-se calea cea mai sensibilă de administrare. În plus, se studiază efectele nocive asupra descendenților, precum și efectele teratogene și avortive.

Aceste studii pot face parte din studiile privind siguranța menționate la punctele 1, 2 și 3 sau din studiile efectuate pe teren menționate în secțiunea C.

5. Examinarea funcțiilor imunologice

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

6. Cerințe speciale pentru vaccinurile conținând organisme vii

6.1. Răspândirea tulpinii vaccinale

Se studiază răspândirea tulpinii vaccinale de la animalele țintă vaccinate la cele nevaccinate, utilizându-se calea de administrare recomandată cea mai susceptibilă să cauzeze această răspândire. În plus, ar putea fi necesară studierea răspândirii la specii de animale altele decât cele țintă care ar putea fi extrem de sensibile la tulpina unui vaccin viu.

6.2. Diseminarea în animalul vaccinat

Pentru detectarea prezenței microorganismului, se testează, după caz, fecalele, urina, laptele, ouăle, secrețiile orale, nazale și alte secreții. Pe lângă aceasta, ar putea fi necesare studii cu privire la diseminarea tulpinii vaccinale în corp, acordându-se atenție deosebită zonelor de predilecție pentru replicarea organismului. În cazul vaccinurilor vii pentru zoonoze în sensul Directivei 2003/99/CE a Parlamentului European și a Consiliului⁵¹ care trebuie utilizate la animalele de la care se obțin produse alimentare, aceste studii trebuie să țină cont îndeosebi de persistența microorganismului în zona în care s-a efectuat injecția.

6.3. Reversia la virulență a vaccinurilor atenuate

Reversia la virulență se cercetează pe tulpina matcă. În cazul în care tulpina matcă nu este disponibilă într-o cantitate suficientă, se examinează tulpina de pasaj cea mai apropiată de tulpina matcă utilizată pentru producție. Utilizarea unei alte opțiuni de pasaj trebuie justificată. Vaccinarea inițială se efectuează utilizându-se calea de administrare cea mai susceptibilă de a produce reversia la virulență. Pasajele 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. În cazul în care nu este constatată o replicare adecvată a microorganismului, se efectuează cât de multe pasaje posibile la specia (speciile) țintă.

6.4. Proprietățile biologice ale tulpinii vaccinale

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

6.5. Recombinarea sau rearanjarea genomică a tulpinilor

Trebuie discutată probabilitatea recombinării sau rearanjării genomice cu tulpina de pe teren sau cu alte tulpini.

⁵¹ JO L 325, 12.12.2003, p. 31.

7. Siguranța utilizatorului

Această secțiune cuprinde o analiză a efectelor constatate în secțiunile anterioare, care asociază efectele respective la tipul și amploarea expunerii oamenilor la produsul medicinal, în vederea formulării unor precauții speciale pentru utilizatori și a altor măsuri de gestionare a riscurilor.

8. Studiul reziduurilor

Pentru produsele medicinale veterinare imunologice, în mod normal nu este necesar să se realizeze studii ale reziduurilor. Cu toate acestea, dacă la fabricarea produselor medicinale veterinare imunologice sunt utilizați adjuvanți și/sau conservanți, trebuie luată în considerare posibilitatea ca unele reziduuri să rămână în alimente. Dacă este necesar, se studiază efectele acestor reziduuri.

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

9. Interacțiuni

În cazul în care în rezumatul caracteristicilor produsului figurează o declarație de compatibilitate cu alte produse medicinale veterinare imunologice, se examinează siguranța asocierii cu acestea. Se descriu toate interacțiunile cunoscute cu alte produse medicinale veterinare.

C. STUDII EFECTUATE PE TEREN

Cu excepția cazului în care se oferă o justificare în sens contrar, rezultatele studiilor de laborator sunt sprijinite cu date obținute în urma studiilor efectuate pe teren, fiind utilizate serii în conformitate cu procesul de fabricație descris în cererea de acordare a autorizației de comercializare. Atât siguranța, cât și eficacitatea se pot examina în cadrul aceluiași studii efectuate pe teren.

D. EVALUAREA RISCULUI PENTRU MEDIU

Obiectivul evaluării riscurilor pentru mediu este de a evalua potențialele efecte dăunătoare pe care utilizarea produsului medicinal le-ar putea avea asupra mediului, precum și de a identifica eventualele măsuri de precauție care ar putea fi necesare pentru a reduce aceste riscuri.

Evaluarea se desfășoară în mod normal în două etape. Prima etapă a evaluării se efectuează întotdeauna. Detaliile evaluării se furnizează în conformitate cu ghidurile specifice. Evaluarea indică expunerea potențială a mediului la produsul medicinal, precum și nivelul de risc asociat unei asemenea expuneri, luând în considerare, în special, următoarele elemente:

- specia sau speciile de animale-țintă și modelul de utilizare propus;
- metoda de administrare, în special măsura în care se preconizează că produsul medicinal va pătrunde direct în mediul înconjurător;
- posibila excreție de către animalele tratate a produsului și a substanțelor sale active în mediu și persistența în aceste excremente;
- eliminarea produsului medicinal neutilizat sau a deșeurilor acestuia.

În cazul tulpinilor vii din vaccin care pot fi zoonotice, se evaluează riscul pentru oameni.

În cazul în care concluziile primei etape indică expunerea potențială a mediului la produs, solicitantul trece la a doua etapă și evaluează riscul (riscurile) potențial(e) pe care produsul medicinal veterinar le poate avea pentru mediu. Dacă este necesar, se realizează studii suplimentare privind impactul produsului medicinal (sol, apă, aer, sisteme acvatice, alte organisme decât cele țintă).

E. EVALUAREA NECESARĂ ÎN CAZUL PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE CARE CONȚIN SAU CONSTAU ÎN ORGANISME MODIFICATE GENETIC

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

PARTEA 4: TESTE DE EFICACITATE

CAPITOLUL I

1. Principii generale

Obiectivul studiilor descrise în această parte este acela de a demonstra sau confirma eficacitatea produsului medicinal veterinar imunologic. Toate revendicările prezentate de solicitant cu privire la proprietățile, efectele și utilizarea produsului medicinal trebuie susținute pe deplin de rezultatele studiilor specifice cuprinse în cererea de acordare a autorizației de comercializare.

2. Efectuarea studiilor clinice

Toate studiile privind eficacitatea se realizează în conformitate cu un protocol detaliat, verificat în amănunțime, care se înregistrează în scris înaintea începerii studiului. Bunăstarea animalelor implicate în aceste studii face obiectul supravegherii veterinare și este luată pe deplin în considerare la elaborarea tuturor protocoalelor de testare, pe întreg parcursul desfășurării studiilor.

Sunt necesare proceduri scrise sistematice prestabilite pentru organizarea, efectuarea, colectarea datelor, documentarea și verificarea studiilor privind eficacitatea.

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

Înainte de începerea oricărui studiu efectuat pe teren, se obține și se documentează consimțământul informat al proprietarului animalelor care urmează să fie utilizate în studiu. În special, proprietarul animalelor este informat în scris cu privire la consecințele participării animalelor la studiu în vederea eliminării ulterioare a animalelor tratate sau pentru colectarea de produse alimentare de la animalele tratate. O copie a acestei notificări, contrasemnată și datată de proprietarul animalelor, se include în documentația aferentă studiului.

Exceptând cazurile în care studiul efectuat pe teren se realizează după metoda oarbă, dispozițiile din articolele 55, 56 și 57 se aplică, prin analogie, etichetării formulelor destinate utilizării în studiile veterinare efectuate pe teren. În toate cazurile, mențiunea „numai pentru uz în studii veterinare efectuate pe teren” figurează distinct și permanent pe etichetă.

CAPITOLUL II

A. Cerințe generale

1. Alegerea antigenelor sau a tulpinilor vaccinale trebuie justificată pe baza datelor epizootologice.

2. Testele privind eficacitatea efectuate în laborator sunt controlate, incluzând-se animale de control netratate, cu excepția cazului în care acest lucru nu se justifică din motive de bunăstare a animalelor și eficacitatea se poate dovedi prin alte metode.

În general, aceste teste de laborator sunt susținute de studiile efectuate în condiții de teren, incluzând animale de control netratate.

Toate studiile sunt descrise în detalii suficient de precise, astfel încât să poată fi reproduse în studiile controlate, realizate la cererea autorităților competente. Expertul demonstrează validitatea tuturor tehnicilor utilizate.

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

3. Eficacitatea unui produs medicinal veterinar imunologic se demonstrează pentru fiecare categorie din speciile de animale țintă cărora le este recomandat vaccinul, pe fiecare dintre căile de administrare recomandate și utilizându-se programul propus de administrare. Se evaluează în mod adecvat, dacă este necesar, influența asupra eficacității vaccinului a anticorpilor dobândiți pasiv și anticorpilor maternali. Cu excepția cazului în care se furnizează o justificare în sens contrar, începutul și durata imunității se stabilesc și se susțin cu datele obținute în cadrul studiilor.

4. Se demonstrează eficacitatea fiecăreia dintre componentele produselor medicinale veterinare imunologice multivalente și combinate. În cazul în care se recomandă ca produsul medicinal să fie administrat în combinație cu un alt produs medicinal veterinar sau simultan cu acesta, se demonstrează că produsele medicinale respective sunt compatibile.
5. Ori de câte ori un produs medicinal face parte dintr-un schemă de vaccinare recomandată de solicitant, se demonstrează efectul vaccinării primare sau de al produsului medicinal veterinar imunologic sau contribuția acestuia la eficacitatea programului în ansamblul său.
6. Doza care trebuie utilizată reprezintă cantitatea de produs medicinal recomandată pentru utilizare, iar seria utilizată pentru testul de eficacitate este selectată dintr-o serie/din serii produsă(e) în conformitate cu procesul de fabricație descris în partea 2 a documentației.
7. În cazul în care în rezumatul caracteristicilor produsului figurează o declarație de compatibilitate cu alte produse medicinale imunologice, se examinează eficacitatea asocierii cu acestea. Se descriu toate interacțiunile cunoscute cu orice alte produse medicinale veterinare. Utilizarea concurentă sau simultană poate fi acceptată în cazul în care acest tip de utilizare este susținut de studii adecvate.

8. Pentru produsele medicinale veterinare imunologice pentru diagnostic administrate animalelor, solicitantul indică modul în care trebuie interpretate reacțiile la produsul medicinal.
9. Pentru vaccinurile destinate diferențierii între animalele vaccinate și cele infectate (vaccinuri marker), în cazul în care afirmația de eficacitate se bazează pe teste de diagnostic in vitro, se furnizează suficiente date privind testele de diagnostic pentru a permite evaluarea adecvată a afirmațiilor privind proprietățile markerului.

B. Teste de laborator

1. În principiu, eficacitatea se demonstrează în condiții de laborator bine controlate, efectuându-se o infecție de control după administrarea produsului medicinal veterinar imunologic la animalul țintă, în condițiile recomandate de utilizare. În măsura posibilităților, condițiile în care este efectuată infecția de control reproduc condițiile naturale ale infectării. Se furnizează detalii privind tulpina utilizată pentru infecția de control, precum și privind relevanța acesteia.

În cazul vaccinurilor vii, se utilizează seriile care conțin titrul sau potența minimă, cu excepția cazului în care se justifică o utilizare diferită. În cazul altor produse medicinale, se utilizează seriile care au conținutul activ minim, cu excepția cazului în care se justifică o utilizare diferită.

2. Dacă este posibil, se specifică și se documentează mecanismul imunitar (mediat celular/umoral, clase particulare/generale de imunoglobulină) declanșat după administrarea produsului medicinal veterinar imunologic la animalele țintă, pe calea recomandată de administrare.

C. Studii efectuate pe teren

1. Cu excepția cazului în care se oferă o justificare în sens contrar, rezultatele studiilor efectuate în laborator sunt sprijinite cu date obținute în urma studiilor efectuate pe teren, fiind utilizate serii 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 studiu efectuat pe teren.
2. Dacă studiile efectuate în laborator nu pot demonstra eficacitatea, poate fi acceptată realizarea exclusiv a studiilor efectuate pe teren.

PARTEA 5: DATE ȘI DOCUMENTE

A. INTRODUCERE

Dosarul privind studiile de siguranță și eficacitate include o introducere în care este definit subiectul și sunt indicate testele care au fost efectuate conform părților 3 și 4, precum și un rezumat, cu referințe detaliate la literatura de specialitate. Acest rezumat cuprinde o discuție obiectivă a tuturor rezultatelor obținute și conduc la formularea unei concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar imunologic. Omiterea oricăroră dintre testele sau studiile menționate este indicată și discutată.

B. STUDII DE LABORATOR

Pentru toate studiile se prezintă următoarele:

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

3. un protocol experimental detaliat care cuprinde o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate, detalii privind, de exemplu, specia sau rasa animalelor, categoriile de animale, locul în care acestea au fost obținute, identificarea și numărul lor, condițiile în care au fost adăpostite și hrănite (precizându-se, printre altele, dacă nu au prezentat agenții patogeni specificați și/sau anticorpii specificați, natura și cantitatea oricăror aditivi din hrana animalelor), doza, calea, programul și datele administrării, o descriere și o justificare a metodelor statistice utilizate;
4. pentru animalele de control, dacă acestea au primit placebo sau nu au primit niciun tratament;
5. pentru animalele tratate și, în cazul în care este adecvat, dacă acestora le-a fost administrat produsul medicinal testat sau un alt produs medicinal autorizat în Uniune;
6. toate observațiile generale și individuale și rezultatele obținute (cu valori medii și abateri standard), indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nefavorabile. Datele se descriu suficient de detaliat, pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor. Datele primare sunt prezentate sub formă de tabel. Pentru explicații și ilustrare, rezultatele pot fi însoțite de reproduceri ale înregistrărilor, fotomicrografii etc.;

7. natura, frecvența și durata reacțiilor adverse observate;
8. numărul animalelor retrase prematur din studii și motivele acestei retrageri;
9. o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare, precum și variabilitatea datelor;
10. apariția și evoluția eventualelor boli intercurente;
11. toate detaliile privind produsele medicinale veterinare (altele decât cele care fac obiectul studiului) a căror administrare a fost necesară pe parcursul studiului;
12. o analiză obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului medicinal.

C. STUDII EFECTUATE PE TEREN

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

1. un rezumat;
2. numele, adresa, funcția și calificările expertului responsabil;
3. locul și data administrării, codul de identificare care poate fi asociat numelui și adresei proprietarului animalului (animalelor);
4. detalii privind protocolul studiului, care cuprinde o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate, detalii privind, de exemplu, calea de administrare, programul de administrare, doza, categoriile de animale, durata observării, răspunsul serologic și alte investigații efectuate pe animale după administrare;
5. pentru animalele de control, dacă acestea au primit placebo sau nu au primit niciun tratament;
6. identificarea animalelor tratate și de control (colectivă sau individuală, după caz), cum ar fi în funcție de specie, rasă sau soi, vârstă, greutate, sex, stare fiziologică;

7. o scurtă descriere a metodei de creștere și hrănire, precizându-se natura și cantitatea tuturor aditivilor din hrana animalelor;
8. toate informațiile referitoare la observații, performanțe și rezultate (cu valori medii și abateri standard); când se realizează teste și măsurători pe animale individuale, se indică date individuale;
9. toate observațiile și rezultatele studiilor, indiferent dacă sunt favorabile sau nefavorabile, indicându-se integral observațiile și rezultatele testelor obiective de activitate necesare pentru evaluarea produsului medicinal; trebuie specificate tehnicile utilizate, iar semnificația eventualelor discrepanțe dintre rezultate trebuie explicată;
10. efectul asupra randamentului animalelor;
11. numărul animalelor retrase prematur din studii și motivele acestei retrageri;
12. natura, frecvența și durata reacțiilor adverse observate;
13. apariția și evoluția eventualelor boli intercurrente;

14. toate detaliile privind produsele medicinale veterinare (altele decât produsul medicinal care face obiectul studiului) care au fost administrate fie înainte sau în cursul efectuării testului privind produsul medicinal, fie pe parcursul perioadei de observație; detalii privind interacțiunile observate;
15. o analiză obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului medicinal.

PARTEA 6: REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

Trimiterile bibliografice citate în rezumatul menționat în partea 1 sunt prezentate detaliat și se furnizează copii ale acestora.

TITLUL III

CERINȚE PRIVIND ANUMITE CERERI DE ACORDARE A AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

1. Produse medicinale veterinare generice

Cererile transmise în baza articolului 13 (produse medicinale veterinare generice) conțin datele menționate în părțile 1 și 2 ale titlului I din prezenta anexă, împreună cu o evaluare a riscului de mediu și date care să demonstreze că produsul medicinal 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. În cazul în care produsul medicinal veterinar de referință este un produs medicinal biologic, se îndeplinesc cerințele prevăzute în secțiunea 2 pentru produse medicinale veterinare biologice similare.

Pentru produsele medicinale veterinare generice, rezumatul detaliat și rezumatul aspectelor critice privind siguranța și eficacitatea se axează îndeosebi pe următoarele elemente:

- motivele pentru care se susține similaritatea esențială,
- un sumar al impurităților prezente în seriile de substanță (substanțe) activă (active), precum și al impurităților din produsul medicinal finit (și, după caz, al produșilor de degradare rezultați în timpul depozitării) propus spre utilizare în produsul medicinal care urmează să fie comercializat, alături de o evaluare a acestor impurități;
- o evaluare a studiilor de bioechivalență sau o justificare a motivului pentru care nu au fost efectuate aceste studii, împreună cu referințe la ghidurile stabilite;

- dacă este cazul, solicitantul furnizează date suplimentare care demonstrează echivalența siguranței și proprietățile de eficacitate a diferitelor săruri, esteri sau derivați ale/ai unei substanțe active autorizate; datele respective includ dovezi conform cărora nu există schimbări ale proprietăților farmacocinetice sau farmacodinamice ale fracțiunii terapeutice și/sau modificări ale toxicității, care ar putea influența profilul de siguranță/eficacitate.

Fiecare afirmație din rezumatul caracteristicilor produsului care nu se cunoaște sau nu se poate deduce din proprietățile produsului medicinal și/sau ale grupului terapeutic al acestuia ar trebui să fie analizată în expunerile detaliate/rezumatele non clinice/clinice și susținută de literatura de specialitate publicată și/sau cu studii suplimentare.

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

- dovezi prin care să se demonstreze o eliminare echivalentă sau diferită a reziduurilor de la locul de administrare, care poate fi susținută cu studii adecvate privind eliminarea reziduurilor,
- dovezi prin care să se demonstreze toleranța la locul de administrare, care poate fi susținută cu studii adecvate privind toleranța la speciile țintă.

2. Produse medicinale veterinare biologice similare

În conformitate cu articolul 13 alineatul (4), în cazul în care un produs medicinal veterinar biologic care este similar cu un produs medicinal veterinar biologic de referință nu îndeplinește condițiile prevăzute în definiția produsului medicinal generic, informațiile care trebuie transmise nu se limitează la părțile 1 și 2 (date farmaceutice, chimice și biologice), fiind necesară completarea acestora cu date privind bioechivalența și biodisponibilitatea. În astfel de cazuri, se furnizează date suplimentare, în special privind siguranța și eficacitatea produsului.

- Tipul și numărul datelor suplimentare (și anume studii toxicologice și alte studii de siguranță și studii clinice corespunzătoare) se stabilesc de la caz la caz, în conformitate cu ghidurile științifice relevante.
- Datorită diversității produselor medicinale veterinare biologice, autoritatea competentă stabilește care sunt studiile necesare prevăzute în părțile 3 și 4, luând în considerare caracteristicile specifice ale fiecărui produs medicinal veterinar biologic, în parte.

Principiile generale care trebuie să fie aplicate sunt stabilite în ghidurile adoptate de către Agenție, luând în considerare caracteristicile produsului medicinal veterinar biologic în cauză. În cazul în care produsul medicinal veterinar biologic de referință are mai mult de o singură indicație, eficacitatea și siguranța produsului medicinal veterinar biologic în cauză pentru a fi similar trebuie justificat sau, în cazul în care este necesar, se demonstrează separat pentru fiecare dintre indicațiile invocate.

3. Utilizare bine stabilită în domeniul veterinar

Pentru produsele medicinale veterinare a (ale) căror substanță (substanțe) activă (active) este (sunt) încadrate „cu utilizare bine stabilită în domeniul veterinar” în conformitate cu articolul 13a, cu o eficacitate cunoscută și un nivel acceptabil de siguranță, se aplică cerințele specifice prezentate în continuare.

Solicitantul prezintă părțile 1 și 2 descrise în titlul I al prezentei anexe.

Pentru părțile 3 și 4, datele științifice bibliografice trebuie să reflecte toate aspectele referitoare la siguranță și eficacitate.

Se aplică următoarele cerințe specifice pentru a demonstra utilizarea bine stabilită în domeniul veterinar:

3.1. Factorii care trebuie luați în considerare pentru a stabili utilizarea bine stabilită în domeniul veterinar al constituenților produselor medicinale veterinare sunt următorii:

- (a) perioada pe parcursul căreia s-a utilizat o substanță activă;
- (b) aspectele cantitative ale utilizării substanței active;
- (c) gradul de interes științific față de utilizarea substanței active (reflectat în literatura științifică de specialitate publicată);
- (d) coerența evaluărilor științifice.

Este posibil să fie necesare perioade diferite de timp pentru stabilirea „utilizării bine stabilite” pentru diferite substanțe. Cu toate acestea, în orice caz, perioada necesară pentru stabilirea „utilizării bine stabilite” a unui constituent dintr-un produs medicinal nu este mai mică de zece ani începând de la data primei utilizări sistematice și documentate a substanței în cauză ca produs medicinal veterinar în Uniune.

- 3.2. Documentația furnizată de solicitant acoperă toate aspectele privind evaluarea siguranței și/sau a eficacității produsului medicinal pentru indicația propusă la specia (speciile) țintă, utilizând calea de administrare și dozare propuse. Aceasta trebuie să cuprindă sau să facă trimitere la literatura de specialitate relevantă, 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. Se comunică toată documentația, atât cea favorabilă, cât și cea nefavorabilă. În ceea ce privește dispozițiile referitoare la utilizarea veterinară bine stabilită, este în special necesar să se clarifice faptul că referințele bibliografice la alte surse (studii după comercializare, studii epidemiologice etc.), nu numai datele referitoare la teste și studii, pot servi drept dovadă valabilă a siguranței și eficacității unui produs medicinal, în cazul în care o cerere explică și justifică într-un mod satisfăcător utilizarea acestor surse de informații.
- 3.3. Trebuie să se acorde o atenție deosebită informațiilor care lipsesc și trebuie să se justifice posibilitatea demonstrării unui nivel acceptabil de siguranță și/sau eficacitate, în lipsa anumitor studii.
- 3.4. Rezumatul detaliat și cel privind aspectele critice 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 poate fi considerat similar cu produsul pentru care s-a solicitat autorizația de comercializare, în ciuda diferențelor existente.

3.5. Experiența după comercializare în cazul altor produse care conțin aceiași constituenți are o importanță deosebită, iar solicitantul trebuie să acorde o atenție specială acestui subiect.

4. Produse medicinale veterinare care conțin substanțe active în combinație

Pentru cererile transmise în baza articolului 13b, se depune un dosar care să conțină părțile 1, 2, 3 și 4 pentru produsul medicinal veterinar care conține substanțe active în combinație. Nu este necesar să se furnizeze studii privind siguranța și eficacitatea fiecărei substanțe active. Cu toate acestea, este posibil să se includă informații privind fiecare substanță care face obiectul cererii referitoare la o combinație fixă. Transmiterea datelor privind fiecare substanță activă, împreună cu studiile privind siguranța utilizatorului, studiile privind eliminarea reziduurilor și studiile clinice efectuate asupra produsului care conține substanțe active în combinație fixă, pot fi considerate o justificare adecvată a omiterii datelor privind produsul care conține substanțe active în combinație, pe baza unor motive legate de bunăstarea animalelor și de inutilitatea efectuării de teste pe animale, cu excepția cazului în care se suspectează manifestarea unor interacțiuni care ar putea crește gradul de toxicitate. După caz, se furnizează informații cu privire la locurile de fabricație, precum și evaluarea siguranței agenților accidentali.

5. Cererile pentru autorizații pe baza consimțământului informat

Cererile transmise în baza articolului 13c conțin datele menționate în partea 1 a titlului 1 din prezenta anexă, cu condiția ca deținătorul autorizației de comercializare pentru produsul medicinal veterinar original să-și fi dat acordul pentru a face trimitere la conținutul părților 2, 3 și 4 ale dosarului produsului respectiv. În acest caz, nu este necesar să se transmită rezumate detaliate și critice privind calitatea, siguranța și eficacitatea.

6. Documentația pentru cererile de acordare a unei autorizații de comercializare în circumstanțe excepționale

Se poate acorda o autorizație de comercializare sub rezerva anumitor obligații specifice, conform cărora solicitantul trebuie să inițieze anumite proceduri, în special cu privire la siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar, în cazul în care, astfel cum se prevede la articolul 26 alineatul (3) din prezenta directivă, solicitantul poate demonstra că nu este în măsură să furnizeze date complete privind eficacitatea și siguranța în condiții normale de utilizare.

Identificarea cerințelor esențiale pentru toate cererile menționate în prezenta secțiune ar trebui să respecte ghidurile care vor fi adoptate de Agenție.

7. Cererile mixte de acordare a autorizației de comercializare

Cererile mixte de acordare a autorizației de comercializare sunt cereri în cazul cărora partea (părțile) 3 și/sau 4 a (ale) dosarului constă (constau) în studii de siguranță și eficacitate efectuate de solicitant, precum și în referințe bibliografice. Toate celelalte părți sunt conforme cu structura descrisă în partea 1 a titlului I din prezenta anexă. Autoritatea competentă acceptă, de la caz la caz, formatul propus prezentat de solicitant.

TITLUL IV

CERINȚE PRIVIND CERERILE DE ACORDARE A AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE A ANUMITOR PRODUSE MEDICINALE VETERINARE

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

1. PRODUSE MEDICINALE VETERINARE IMUNOLOGICE

A. DOSARUL STANDARD AL ANTIGENULUI VACCINAL

Pentru anumite produse medicinale veterinare imunologice și prin derogare de la dispozițiile din titlul II partea 2 secțiunea C privind substanțele active, se introduce conceptul de dosar standard al antigenului vaccinal.

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

Agenția adoptă ghiduri științifice privind prezentarea și evaluarea unui dosar standard al antigenului vaccinal. Procedura de prezentare și de evaluare a dosarului standard pentru antigenul vaccinal este conformă cu ghidurile publicate de Comisie în Normele de reglementare a medicamentelor în Uniunea Europeană, volumul 6B, Note pentru solicitanți.

B. DOSARUL PENTRU TULPINI MULTIPLE

Pentru anumite produse medicinale veterinare imunologice (pentru febra aftoasă, gripa aviară și boala limbii albastre) și prin derogare de la dispozițiile din titlul II partea 2 secțiunea C privind substanțele active, se introduce conceptul de dosar pentru tulpini multiple.

Un dosar pentru tulpini multiple reprezintă un dosar care conține datele relevante pentru o singură evaluare științifică amănunțită a diferitelor opțiuni de tulpini/combinații de tulpini care să permită autorizarea vaccinurilor împotriva virusurilor variabili antigenic.

Agenția adoptă ghiduri științifice privind prezentarea și evaluarea dosarelor pentru tulpini multiple. Procedura de prezentare și de evaluare a dosarelor pentru tulpini multiple trebuie să respecte ghidurile publicate de Comisie în Normele de reglementare a medicamentelor în Uniunea Europeană, volumul 6B, Note pentru solicitanți.

2. PRODUSE MEDICINALE VETERINARE HOMEOPATE

Prezenta secțiune stabilește dispozițiile specifice cu privire la aplicarea titlului I părțile 2 și 3 în cazul produselor medicinale veterinare homeopate, definite la articolul 1 alineatul (8).

Partea 2

Dispozițiile din partea 2 se aplică documentelor prezentate în conformitate cu articolul 18 în înregistrarea simplificată a produselor medicinale veterinare homeopate menționate la articolul 17 alineatul (1), precum și documentelor pentru autorizarea altor produse medicinale veterinare homeopate menționate la articolul 19 alineatul (1), cu următoarele modificări.

(a) Terminologie

Denumirea în limba latină a sușei homeopate descrise în dosarul aferent cererii de acordare a autorizației de comercializare este în conformitate 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 tradițională (denumirile tradiționale) utilizată(e) în fiecare stat membru.

(b) Controlul materialelor de start

Informațiile și documentele referitoare la materialele de start, adică la toate materialele utilizate, inclusiv sușele și produsele intermediare până la diluția finală destinată încorporării în produsul medicinal veterinar homeopat finit, care însoțesc cererea, se completează cu date suplimentare referitoare la sușa homeopată.

Cerințele generale privind calitatea se aplică tuturor materialelor de start și sușelor, precum și etapelor intermediare ale procesului de fabricație până la diluția finală destinată încorporării în produsul homeopat finit. În cazul prezenței unei componente toxice, aceasta ar trebui să fie controlată în diluția finală, dacă este posibil. Cu toate acestea, în cazul în care 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 încorporării în produsul medicinal finit, se descrie amănunțit.

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

(c) Testele de control pentru produsul medicinal finit

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

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

(d) Testele de stabilitate

Stabilitatea produsului finit se demonstrează. În general, datele referitoare la stabilitatea sușelor homeopate sunt transferabile diluțiilor/potențarilor 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.

Partea 3

Dispozițiile din partea 3 se aplică înregistrării simplificate a produselor medicinale veterinare homeopate menționate la articolul 17 alineatul (1) din prezenta directivă, împreună cu specificația următoare, fără a aduce atingere dispozițiilor Regulamentului (CEE) nr. 2377/90 pentru substanțele incluse în sușele homeopate destinate administrării la specii de animale de la care se obțin produse alimentare.

Trebuie justificată lipsa oricărei informații omise, de exemplu trebuie să se justifice posibilitatea demonstrării unui nivel acceptabil de siguranță, în lipsa anumitor studii.

ANEXA III

Lista obligațiilor menționate la articolul 136 alineatul (1)

- 1. Obligația, în calitate de solicitant, de a furniza informații și documentație precise, astfel cum se menționează la articolul 6 alineatul (4);***
- 2. Obligația de a furniza, în cadrul unei cereri depuse în conformitate cu articolul 62, datele menționate alineatul (2) litera (b) din articolul respectiv;***
- 3. Obligația de a respecta condițiile menționate la articolele 23 și 25;***
- 4. Obligația de a respecta condițiile din autorizația de comercializare pentru produsul medicinal veterinar, astfel cum se menționează la articolul 36 alineatul (1);***
- 5. Obligația de a introduce orice modificări necesare ale condițiilor autorizației de comercializare pentru a lua în considerare progresul tehnic și științific și de a permite fabricarea și verificarea produselor medicinale veterinare prin metode științifice general acceptate, astfel cum se prevede la articolul 58 alineatul (3);***
- 6. Obligația de a actualiza în permanență rezumatul caracteristicilor produsului, prospectul și eticheta în funcție de cunoștințele științifice actuale, astfel cum se prevede la articolul 58 alineatul (4);***

7. *Obligația de a înregistra în baza de date de produse datele la care produsele medicinale veterinare sunt introduse pe piață și informații privind disponibilitatea pentru fiecare produs medicinal veterinar în fiecare stat membru relevant și, după caz, data suspendării sau a retragerii autorizațiilor de comercializare în cauză, precum și date referitoare la volumul de vânzări al produsului medicinal, astfel cum se prevede la articolul 58 alineatul (6) și, respectiv, la alineatul (11);*
8. *Obligația de a furniza, în termenul stabilit, la cererea unei autorități competente sau a Agenției, orice date care demonstrează că balanța beneficiu -risc rămâne favorabilă, astfel cum se prevede la articolul 58 alineatul (9);*
9. *Obligația de a furniza orice noi informații care pot conduce la o modificare a condițiilor autorizației de comercializare, de a notifica orice interdicție sau restricție impusă de autoritățile competente ale oricărei țări în care este comercializat produsul medicinal veterinar sau de a furniza orice informații care pot influența evaluarea riscurilor și beneficiilor produsului medicinal, astfel cum se prevede la articolul 58 alineatul (10).*
10. *Obligația de a introduce produsul medicinal veterinar pe piață în conformitate cu conținutul rezumatului caracteristicilor produsului și cu eticheta și prospectul, astfel cum apar în autorizația de comercializare;*

11. *Obligația de a înregistra și de a raporta evenimentele adverse suspectate ale produselor medicinale veterinare, în conformitate cu articolul 76 alineatul (2);*
 12. *Obligația de a colecta date specifice de farmacovigilență, pe lângă datele enumerate la articolul 73 alineatul (2) și de a efectua studii de supraveghere ulterioare introducerii pe piață în conformitate cu articolul 76 alineatul (3);*
 13. *Obligația de a asigura faptul că informațiile privind preocupările de farmacovigilență difuzate publicului sunt prezentate în mod obiectiv și nu sunt înșelătoare și de a notifica aceste informații Agenției, astfel cum se prevede la articolul 77 alineatul (11);*
 14. *Obligația de a utiliza un sistem de farmacovigilență în vederea îndeplinirii sarcinilor legate de farmacovigilență, inclusiv gestionarea unui dosar standard al sistemului de farmacovigilență în conformitate cu articolul 77;*
 15. *Obligația de a transmite, la cererea Agenției, o copie a dosarului (dosarelor) standard al (ale) sistemului de farmacovigilență, astfel cum se prevede la articolul 79 alineatul (6);*
 16. *Obligația de a realiza un proces de gestionare a semnalelor și de a înregistra rezultatele și efectele acestui proces în conformitate cu articolul 81 alineatele (1) și (2);*
 17. *Obligația de a-i furniza Agenției toate informațiile relevante legate de o sesizare în interesul Uniunii, astfel cum se menționează la articolul 82 alineatul (3).*
-

ANEXA IV

TABEL DE CORESPONDENȚĂ

Directiva 2001/82/CE	Prezentul regulament
Articolul 1	Articolul 4
Articolul 2 alineatul (1)	Articolul 2 alineatul (1)
Articolul 2 alineatul (2)	Articolul 3
Articolul 2 alineatul (3)	Articolul 2 alineatele (2), (3) și (4)
Articolul 3	Articolul 2 alineatul (4)
Articolul 4 alineatul (2)	Articolul 5 alineatul (6)
Articolul 5	Articolul 5
Articolul 5 alineatul (1) a doua teză	Articolul 38 alineatul (3)
Articolul 5 alineatul (2)	Articolul 58 alineatul (1)
Articolul 6 alineatele (1) și (2)	Articolul 8 alineatul (3)
Articolul 6 alineatul (3)	Articolul 8 alineatul (4)
Articolul 7	Articolul 116
Articolul 8	Articolul 116
Articolul 8 a treia teză	
Articolul 9	Articolul 9
Articolul 10	Articolul 112
Articolul 11	Articolele 113, 114 și 115

Articolul 12	Articolul 8
Articolul 13 alineatul (1)	Articolul 18
Articolul 13 alineatul (2)	Articolul 4 alineatuele (8) și (9)
Articolul 13 alineatele (3) și (4)	Articolul 19
Articolul 13 alineatul (5)	Articolul 38, 39 și 40
Articolul 13 alineatul (6)	Articolul 41
Articolul 13a	Articolul 22
Articolul 13b	Articolul 20
Articolul 13c	Articolul 21
Articolul 14	Articolul 35
Articolul 16	Articolul 85
Articolul 17	Articolul 86
Articolul 18	Articolul 87
Articolul 19	Articolul 85
Articolul 20	Articolul 85
Articolul 21 alineatul (1)	Articolul 47
Articolul 21 alineatul (2)	Articolul 46
Articolul 22	Articolul 48
Articolul 23	Articolele 28 și 29
Articolul 24	Articolul 30
Articolul 25	Articolul 33
Articolul 26 alineatul (3)	Articolul 25 și 26
Articolul 27	Articolul 58
Articolul 27a	Articolul 58 alineatul (6)

Articolul 27b	Articolul 60
Articolul 28	Articolul 5 alineatul (2)
Articolul 30	Articolul 37
Articolul 31	Articolul 142 și 143
Articolul 32	Articolele 49 și 52
Articolul 33	Articolul 54
Articolul 35	Articolul 82
Articolul 36	Articolul 83
Articolul 37	Articolul 84
Articolul 38	Articolul 84
Articolul 39	Articolul 60
Articolul 40	Articolul 129
Articolul 44	Articolul 88
Articolul 45	Articolul 89
Articolul 46	Articolul 90
Articolul 47	Articolul 90
Articolul 48	Articolul 92
Articolul 49	Articolul 90
Articolul 50	Articolele 93 și 96
Articolul 50a	Articolul 95
Articolul 51	Articolul 89
Articolul 52	Articolul 97
Articolul 53	Articolul 97
Articolul 55	Articolul 97

Articolul 56	Articolul 97
Articolul 58	Articolele 10 și 11
Articolul 59	Articolul 12
Articolul 60	Articolul 11 alineatul (4)
Articolul 61	Articolul 14
Articolul 64	Articolul 16
Articolul 65	Articolele 99 și 100
Articolul 66	Articolul 103
Articolul 67	Articolul 34
Articolul 68	Articolul 103
Articolul 69	Articolul 108
Articolul 70	Articolul 111
Articolul 71	Articolul 110
Articolul 72	Articolul 73
Articolul 73	Articolele 73 și 74
Articolul 74	Articolul 78
Articolul 75	Articolul 77
Articolul 76	Articolul 79
Articolul 78 alineatul (2)	Articolul 130
Articolul 80	Articolul 123
Articolul 81	Articolul 127
Articolul 82	Articolul 128
Articolul 83	Articolele 129 și 130
Articolul 84	Articolul 134

Articolul 85 alineatele (1) și (2)	Articolul 133
Articolul 85 alineatul (3)	Articolele 119 și 120
Articolul 87	Articolul 79 alineatul (2)
Articolul 88	Articolul 146
Articolul 89	Articolul 145
Articolul 90	Articolul 137
Articolul 93	Articolul 98
Articolul 95	Articolul 9 alineatul (2)
Articolul 95a	Articolul 117
