

Bruxelles, 15 martie 2021
(OR. en)

6985/21
ADD 1

AGRILEG 47
VETER 15
PHARM 40
MI 160
DELECT 51

NOTĂ DE ÎNȘOȚIRE

Sursă:	Secretara Generală a Comisiei Europene, sub semnătura dnei Martine DEPREZ, Directoare
Data primirii:	8 martie 2021
Destinatar:	DI Jeppe TRANHOLM-MIKKELSEN, Secretarul General al Consiliului Uniunii Europene
Nr. doc. Csie:	C(2021) 1440 final ANNEX
Subiect:	ANEXĂ la REGULAMENTUL DELEGAT (UE) .../... AL COMISIEI de modificare a anexei II la Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului

În anexă, se pune la dispoziția delegațiilor documentul C(2021) 1440 final ANNEX.

Anexă: C(2021) 1440 final ANNEX



COMISIA
EUROPEANĂ

Bruxelles, 8.3.2021
C(2021) 1440 final

ANNEX

ANEXĂ

la

REGULAMENTUL DELEGAT (UE) .../... AL COMISIEI

**de modificare a anexei II la Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al
Consiliului**

„ANEXA II
CERINTELE MENȚIONATE LA ARTICOLUL 8 ALINEATUL (1) LITERA (B)

Cuprins

SECȚIUNEA I PRINCIPII ȘI CERINȚE GENERALE	7
I.1. Principii generale	7
I.2. Cerințele privind conținutul dosarului	7
I.2.1. Partea 1: Rezumatul dosarului	8
I.2.2. Partea 2: Documentația privind calitatea (informații fizico-chimice, biologice sau microbiologice)	8
I.2.3. Partea 3: Documentația privind siguranța (teste privind siguranța și reziduurile)	9
I.2.4. Partea 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice).....	10
I.2.5. Cerințe detaliate pentru diferite tipuri de produse medicinale veterinare sau dosare ale autorizațiilor de comercializare	11
SECȚIUNEA II CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE, ALTELE DECÂT PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE BIOLOGICE....	11
II.1. PARTEA 1: Rezumatul dosarului	11
II.2. PARTEA 2: Documentația privind calitatea (informații fizico-chimice, biologice sau microbiologice)	11
II.2A. Descrierea produsului	11
II.2A1. Compoziția calitativă și cantitativă	11
II.2A2. Dezvoltarea produsului.....	13
II.2B. Descrierea metodei de fabricație	13
II.2C. Producția și controlul materialelor de start.....	14
II.2C1. Substanța sau substanțele active	14
II.2C1.1. Substanțele active prezentate în farmacopei	15
II.2C1.2. Substanțe active care nu sunt prezentate într-o farmacopee	16
II. 2C1.3. Caracteristicile fizico-chimice care pot afecta biodisponibilitatea	16
II.2C2. Excipienții	17
II.2C3. Ambalajul (recipientele și sistemele de închidere)	17
II. 2C3.1. Substanța activă.....	17
II. 2C3.2. Produsul finit	17
II.2C4. Substanțele de origine biologică.....	18
II.2D. Testele de control efectuate pe intermediarele izolate în cursul procesului de fabricație	18
II.2E. Testele de control efectuate pe produsul finit	18
II.2E1. Caracteristicile generale ale produsului finit.....	19

II. 2E2. Identificarea și conținutul substanței sau substanțelor active	19
II. 2E3. Identificarea și analiza componentelor excipienților	20
II. 2E4. Controalele microbiologice	20
II. 2E5. Uniformitatea loturilor	20
II. 2E6. Alte controale	20
II.2F. Testul de stabilitate	20
II.2F1. Substanța sau substanțele active	20
II.2F2. Produsul finit	21
II.2G. Alte informații	21
<i>II.3 PARTEA 3: Documentația privind siguranța (teste privind siguranța și reziduurile)</i>	21
II.3A. Testele vizând siguranța	22
II.3A1. Identificarea precisă a produsului și a substanței sau substanțelor sale active	23
II.3A2. Farmacologie	23
II.3A2.1 Farmacodinamică	23
II.3A2.2 Farmacocinetică	24
II.3A3. Toxicologie	24
II.3A4. Alte cerințe	26
II.3A.4.1 Studii speciale	26
II.3A.4.2. Observații la oameni	26
II.3A.4.3. Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la oameni	26
II.3A5. Siguranța utilizatorului	27
II.3A6. Evaluarea riscurilor pentru mediu	27
II.3B. Testele privind reziduurile	28
II.3B1. Identificarea produsului	28
II.3B2. Eliminarea reziduurilor (metabolismul și cinetica reziduurilor)	29
II.3B3. Metoda de analiză a reziduurilor	29
<i>II.4. PARTEA 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice)</i>	29
II.4A. Studiile preclinice	29
II.4A1. Farmacologie	29
II.4A.1.1. Farmacodinamică	29
II.4A.1.2. Farmacocinetică	30
II.4A2. Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la animale	30
II.4A3. Determinarea și confirmarea dozei	31
II.4A4. Toleranța la specia sau speciile-țintă	31
II.4B. Trial sau trialuri clinice	31

II.4B1. Principii generale	31
II.4B2. Documentația	32
II.4AB2.1. Rezultatele studiilor preclinice	32
II.4AB2.2. Rezultatele trialurilor clinice	32
SECȚIUNEA III CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE BIOLOGICE	33
SECȚIUNEA IIIa CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE BIOLOGICE, ALTELE DECÂT PRODUSELE MEDICALE VETERINARE IMUNOLOGICE	33
IIIa.1. PARTEA 1: Rezumatul dosarului	34
IIIa.2. PARTEA 2: Documentația privind calitatea (informații fizico-chimice, biologice sau microbiologice)	34
IIIa.2A. Descrierea produsului	34
IIIa.2A1. Compoziția calitativă și cantitativă	34
IIIa.2A2. Dezvoltarea produsului	35
IIIa.2A3. Caracterizarea	35
IIIa.2A3.1. Elucidarea structurii și a altor caracteristici	36
IIIa.2A3.2. Impurități	36
IIIa.2B. Descrierea metodei de fabricație	36
IIIa.2C. Producția și controlul materialelor de start	37
IIIa.2C1. Materialele de start prezentate în farmacopei	38
IIIa.2C2. Materialele de start care nu sunt prezentate într-o farmacopee	38
IIIa.2C2.1. Materialele de start de origine biologică	38
IIIa.2C2.2. Materialele de start de origine nebiologică	39
IIIa.2D. Testele de control efectuate în cursul procesului de fabricație	40
IIIa.2E. Testele de control efectuate pe produsul finit	40
IIIa.2E2 Descrierea metodelor și validarea testelor de eliberare	40
IIIa.2E3. Standarde sau materiale de referință	41
IIIa.2F. Uniformitatea loturilor	41
IIIa.2G. Testele de stabilitate	42
IIIa.2H. Alte informații	43
IIIa.3. PARTEA 3: Documentația privind siguranța (teste privind siguranța și reziduurile)	43
IIIa.3A. Testele vizând siguranța	43
IIIa.3A1. Identificarea precisă a produsului și a substanței sau substanțelor sale active:	44
IIIa.3A2. Farmacologie	44

IIIa.3A2.1. Farmacodinamică	45
IIIa.3A2.2. Farmacocinetică	45
IIIa.3A3. Toxicologie	45
IIIa.3A3.1. Toxicitatea dozei unice	45
IIIa.3A3.2. Toxicitatea după doze repetate	45
IIIa.3A3.3. Toleranța speciilor-țintă	46
IIIa.3A3.4. Toxicitatea pentru reproducere, inclusiv toxicitatea pentru dezvoltare	46
IIIa.3A3.5. Genotoxicitate	46
IIIa.3A3.6. Carcinogenitate	46
IIIa.3A3.7. Excepții	46
IIIa.3A4. Alte cerințe	47
IIIa.3A4.1. Studii speciale	47
IIIa.3A4.2. Observații la oameni	47
IIIa.3A4.3. Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la oameni	47
IIIa.3A5. Siguranța utilizatorului	48
IIIa.3A6. Evaluarea riscurilor pentru mediu	48
IIIa.3B. Testele privind reziduurile	49
IIIa.3B1. Identificarea produsului	50
IIIa.3B2. Depleția reziduurilor	50
IIIa.3B3. Metoda de analiză a reziduurilor	50
<i>IIIa.4. PARTEA 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice)</i>	50
IIIa.4A. Studiile preclinice	50
IIIa.4A1. Farmacologie	50
IIIa.4A1.1. Farmacodinamică	50
IIIa.4A1.2. Farmacocinetică	51
IIIa.4A2. Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la animale	51
IIIa.4A3. Determinarea și confirmarea dozei	52
IIIa.4A4. Toleranța la specia sau speciile-țintă	52
IIIa.4B. Trialuri clinice	52
SECȚIUNEA IIIb CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE IMUNOLOGICE	54
<i>IIIb.1. PARTEA 1: Rezumatul dosarului</i>	54
<i>IIIb.2. PARTEA 2: Documentația privind calitatea (informații fizico-chimice, biologice și microbiologice)</i>	55
IIIb.2.A. Descrierea produsului	55

IIIb.2A1. Compoziția calitativă și cantitativă	55
IIIb.2A2. Dezvoltarea produsului	56
IIIb.2B. Descrierea metodei de fabricație	56
IIIb.2C. Producția și controlul materialelor de start	57
IIIb.2C1. Materialele de start prezentate în farmacopei	58
IIIb.2C2. Materialele de start care nu sunt prezentate într-o farmacopee	58
IIIb.2C2.1. Materialele de start de origine biologică	58
IIIb.2C2.2. Materialele de start de origine nebiologică	59
IIIb.2D. Testele de control efectuate în cursul procesului de fabricație	60
IIIb.2E. Testele de control efectuate pe produsul finit	60
IIIb.2F. Uniformitatea loturilor	61
IIIb.2G. Testele de stabilitate	61
IIIb.2H. Alte informații	62
<i>IIIb.3. PARTEA 3: Documentația privind siguranța (teste vizând siguranța și reziduurile)</i>	63
IIIb.3A. Cerințe generale	63
IIIb.3B. Studiile preclinice	64
IIIb.3C. Trialuri clinice	66
IIIb.3D. Evaluarea riscurilor pentru mediu	67
IIIb.3E. Evaluarea necesară în cazul produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic sau care constau în astfel de organisme	67
IIIb.3F. Testele vizând reziduurile care trebuie incluse în studiile preclinice	68
<i>IIIb.4. PARTEA 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice)</i>	68
IIIb.4A. Cerințe generale	68
IIIb.4B. Studiile preclinice	69
IIIb.4C. Trialuri clinice	70
SECȚIUNEA IV CERINȚE PRIVIND CERERI SPECIFICE DE ACORDARE A UNEI AUTORIZAȚII DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ	72
IV.1. Cererile vizând produse medicinale veterinare generice	72
IV.2. Cererile vizând produse medicinale veterinare hibride	73
IV.3. Cererile vizând produse medicinale veterinare în combinație	73
IV.4. Cererile bazate pe consimțământul informat	74
IV.5. Cererile bazate pe date bibliografice	74
IV.6. Cererile pentru piețe limitate	76
IV.7. Cererile vizând circumstanțe excepționale	76

SECȚIUNEA V CERINȚE PRIVIND CERERILE DE ACORDARE A UNEI AUTORIZAȚII DE COMERCIALIZARE PENTRU ANUMITE PRODUSE MEDICINALE VETERINARE.....	77
V.1. Produsele medicinale veterinare reprezentând terapii noi	77
V.1.1 Cerințe generale.....	77
V.1.2. Cerințe în materie de calitate	78
V.1.3. Cerințe în materie de siguranță	78
V.1.4. Cerințe în materie de eficacitate	79
V.1.5. Cerințe specifice privind datele pentru anumite tipuri de produse reprezentând terapii noi	79
V.1.5.1. Principii	79
V.1.5.2. Produse medicinale veterinare reprezentând terapie genică	79
V.1.5.3. Produse medicinale veterinare reprezentând medicină regenerativă, inginerie tisulară și terapie celulară	80
V.1.5.4. Produs medicinal veterinar conceput în mod special pentru fagoterapie.....	81
V.1.5.5. Produs medicinal veterinar pe bază de nanotehnologii	81
V.1.5.6. Produse reprezentând terapie cu ARN antisens și ARN de interferență	83
V.2. Dosarul standard al unui antigen vaccinal.....	83
V.3. Dosarul pentru tulpini multiple	85
V.4. Tehnologia unei platforme de vaccinare	86
V.5. Produse medicinale veterinare homeopatice autorizate	86

SECȚIUNEA I

PRINCIPII ȘI CERINȚE GENERALE

I.1. Principii generale

I.1.1. Documentația care însoțește o cerere de acordare a unei autorizații de comercializare în temeiul articolului 8 și al articolelor 18-25 se prezintă în conformitate cu cerințele stabilite în prezenta anexă și ia în considerare ghidurile publicate de Comisie și cerințele referitoare la formatul electronic publicate de agenție.

I.1.2. La întocmirea dosarului pentru cererea de acordare a unei autorizații de comercializare, solicitanții iau de asemenea în considerare cel mai recent stadiu al cunoașterii privind produsele medicinale veterinare și ghidurile științifice referitoare la calitatea, siguranța și eficacitatea produselor medicinale veterinare, publicate de agenție.

I.1.3. În cazul produselor medicinale veterinare, pentru părțile corespunzătoare din dosar sunt aplicabile toate monografiile relevante din Farmacopeea Europeană, inclusiv monografiile generale și capitolele generale.

I.1.4. Procesele de fabricație utilizate în fabricarea substanței (substanțelor) active și a produsului finit respectă bunele practici de fabricație (BPF).

I.1.5. Toate informațiile care sunt relevante pentru evaluarea produsului medicinal veterinar în cauză se includ în cerere, indiferent dacă sunt favorabile sau nefavorabile produsului. În special, se prezintă toate detaliile relevante legate de orice studiu sau trial incomplet sau abandonat referitor la produsul medicinal veterinar.

I.1.6. Studiile farmacologice, toxicologice, privind reziduurile și cele preclinice se efectuează în conformitate cu dispozițiile privind bunele practici de laborator (BPL) stabilite în Directivele 2004/10/CE¹ și 2004/9/CE ale Parlamentului European și ale Consiliului².

I.1.7. Toate experimentele pe animale se efectuează ținându-se cont de principiile stabilite în Directiva 2010/63/UE, în pofida locului în care se desfășoară experimentele.

I.1.8. Evaluarea riscurilor pentru mediu ale eliberării produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic (OMG-uri) sau care constau în astfel de organisme în sensul articolului 2 din Directiva 2001/18/CE se include în dosar sub forma unui document separat. Informațiile sunt prezentate în conformitate cu dispozițiile Directivei 2001/18/CE, luându-se în considerare ghidurile publicate de Comisie.

I.1.9. Solicitantul confirmă în partea 1 a dosarului pentru o cerere de autorizație de comercializare faptul că toate datele transmise care sunt relevante pentru calitatea, siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar, inclusiv datele aflate la dispoziția publicului, nu fac obiectul protecției documentației tehnice.

I.2. Cerințele privind conținutul dosarului

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

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

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

I.2.1. Partea 1: Rezumatul dosarului

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

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

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

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

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

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

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

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

I.2.2. Partea 2: Documentația privind calitatea (informații fizico-chimice, biologice sau microbiologice)

- (1) Datele farmaceutice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice) privind calitatea includ, pentru substanța activă sau substanțele active și pentru produsul medicinal veterinar finit, informații referitoare la procesul de fabricație, la caracterizarea și proprietățile, procedurile și cerințele de control al calității, la stabilitate, precum și o descriere a compoziției, a dezvoltării și a formei de prezentare a produsului medicinal veterinar.
- (2) Sunt aplicabile toate monografiile, inclusiv monografiile specifice, monografiile generale și capitolele generale din Farmacopeea Europeană. Pentru produse medicinale veterinare imunologice, sunt aplicabile toate monografiile, inclusiv monografiile specifice, monografiile generale și capitolele generale din Farmacopeea Europeană, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare. În cazul în care nu există o monografie în Farmacopeea Europeană, poate fi utilizată monografia din farmacopeea unui stat membru. În cazurile în care o substanță nu este descrisă nici în

Farmacopeea europeană, nici în farmacopeea unui stat membru, se poate accepta și conformitatea cu o monografie din farmacopeea unei țări terțe, dacă conformitatea ei este demonstrată; în astfel de cazuri, solicitantul prezintă o copie a monografiei însoțită de o traducere, dacă este cazul. Se prezintă date care să demonstreze capacitatea monografiei de a asigura controlul adecvat al calității unei substanțe.

- (3) Eventuala utilizare a unor teste diferite de cele menționate în farmacopee se justifică prin furnizarea de dovezi din care să reiasă că materialele ar îndeplini, dacă ar fi testate în conformitate cu farmacopeea, cerințele de calitate prevăzute în monografia relevantă din farmacopee.
- (4) Toate procedurile de testare pentru analiză și controlul calității țin cont de ghidurile și cerințele stabilite. Se prezintă rezultatele studiilor de validare. Descrierea procedurii (procedurilor) de testare trebuie să fie suficient de detaliată, astfel încât procedura (procedurile) să poată fi reprodusă (reproduse) în cadrul testelor de control efectuate la solicitarea autorității competente și să fie evaluată (evaluate) corespunzător de către autoritatea competentă. Se descrie în mod adecvat orice aparat sau echipament special care se poate utiliza și, dacă este relevant, se prezintă și o schemă a acestuia. Se adaugă formulele reactivilor de laborator pentru fiecare metodă de preparare, dacă este necesar. Pentru procedurile de testare incluse în Farmacopeea Europeană sau în farmacopeea unui stat membru, descrierea menționată se poate înlocui printr-o referință detaliată la farmacopeea în cauză.
- (5) În cazul în care sunt disponibile, se utilizează materialele de referință chimice și biologice din Farmacopeea Europeană. În cazul în care sunt utilizate alte materiale și standarde de referință, acestea se identifică și se descriu detaliat.
- (6) Datele farmaceutice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice) privind calitatea substanței active și/sau a produsului finit pot fi incluse în dosar în formatul documentului tehnic comun (CTD).
- (7) În cazul produselor medicinale veterinare biologice, inclusiv al celor imunologice, se includ în dosar informații referitoare la solvenții necesari pentru prepararea produsului finit. Un produs medicinal veterinar biologic este considerat un singur produs chiar și în cazul în care sunt necesari mai mulți solvenți pentru obținerea unor diferite preparate pe baza produsului finit, care pot fi administrate pe căi diferite sau prin metode diferite. Solvenții furnizați împreună cu produse medicinale veterinare biologice pot fi ambalați împreună cu flacoanele de substanță activă sau separat.
- (8) În conformitate cu Directiva 2010/63/UE și cu Convenția europeană pentru protecția animalelor vertebrate utilizate în experimente și alte scopuri științifice, testele se efectuează astfel încât să se utilizeze un număr minim de animale și să se reducă la minimum durerea, suferința, stresul sau vătămrile de durată. Dacă este posibil, se utilizează ca alternativă un test *in vitro* atunci când acesta determină înlocuirea sau reducerea utilizării animalelor sau reducerea suferinței.

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

- (1) Dosarul studiilor vizând siguranța include următoarele:
 - (a) sinteza testelor efectuate conform prezentei părți, în care se includ referințe detaliate la literatura de specialitate și care conține o discuție obiectivă referitoare la toate rezultatele obținute. Se indică și se discută omiterea oricăror teste sau trialuri menționate și includerea unui tip de studiu alternativ;

- (b) o declarație de conformitate cu bunele practici de laborator pentru studiile preclinice, dacă este cazul, împreună cu o analiză a contribuției pe care orice studiu care nu a fost realizat în conformitate cu BPL o poate aduce la evaluarea generală a riscurilor, și cu justificarea statutului de neconformitate cu BPL.
- (2) Dosarul cuprinde următoarele elemente:
 - (a) un index al tuturor studiilor și trialurilor incluse în dosar;
 - (b) justificarea omisiunii oricărui tip de studiu și de trial;
 - (c) o explicație pentru includerea unui tip de studiu sau de trial alternativ;
 - (d) o analiză a contribuției pe care orice studiu sau trial care nu a fost realizat în conformitate cu BPL o poate aduce la evaluarea generală a riscurilor și justificarea statutului de neconformitate cu BPL.

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

- (1) Dosarul vizând eficacitatea include toată documentația preclinică și clinică, indiferent dacă este favorabilă sau nefavorabilă produselor medicinale veterinare, pentru a se permite o evaluare generală obiectivă a raportului beneficiu/risc specific produsului în cauză.
- (2) Dosarul studiilor vizând eficacitatea include următoarele:
 - (a) sinteza testelor efectuate conform prezentei părți, în care se includ referințe detaliate la literatura de specialitate și care conține o discuție obiectivă referitoare la toate rezultatele obținute. Se indică și se discută omiterea oricăror teste sau trialuri menționate și includerea unui tip de studiu alternativ;
 - (b) o declarație de conformitate cu bunele practici de laborator pentru studiile preclinice, dacă este cazul, împreună cu o analiză a contribuției pe care orice studiu care nu a fost realizat în conformitate cu BPL o poate aduce la evaluarea generală a riscurilor, și cu justificarea statutului de neconformitate cu BPL.
- (3) Dosarul cuprinde următoarele elemente:
 - (a) un index al tuturor studiilor incluse în dosar;
 - (b) o justificare a omiterii oricărui tip de studiu;
 - (c) o explicație pentru includerea unui tip de studiu alternativ.
- (4) Obiectivul trialurilor clinice descrise în această parte este acela de a demonstra eficacitatea produsului medicinal veterinar. Toate afirmațiile făcute de solicitant cu privire la proprietățile, efectele și utilizarea produsului trebuie să fie confirmate pe deplin de rezultatele trialurilor specifice cuprinse în cererea de acordare a autorizației de comercializare.
- (5) Toate trialurile vizând eficacitatea se realizează în conformitate cu un protocol detaliat, verificat în amănunțime, care se înregistrează în scris înaintea începerii trialului. Bunăstarea animalelor implicate în trialuri face obiectul supravegherii veterinare și este luată pe deplin în considerare la elaborarea tuturor protocoalelor trialurilor, pe tot parcursul unui trial.
- (6) Trialurile clinice (trialurile efectuate în teren) se desfășoară în conformitate cu principiile consacrate ale bunelor practici clinice, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.

- (7) Înainte de începerea oricărui trial clinic efectuat în teren, se obține și se documentează consimțământul informat al proprietarului animalelor care urmează să fie utilizate în trial. În particular, proprietarul animalelor este informat în scris cu privire la consecințele participării la trial pentru eliminarea ulterioară a animalelor tratate sau pentru obținerea de produse alimentare de la animalele tratate.

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

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

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

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

II.1. PARTEA 1: Rezumatul dosarului

A se vedea secțiunea I.

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

II.2A. Descrierea produsului

II.2A1. Compoziția calitativă și cantitativă

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

- (b) excipienții, 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;
 - (c) alți componenți ai învelișului exterior al produselor medicinale veterinare – cum ar fi capsule, capsule gelatinoase, dispozitive intraruminale etc. – destinați ingerării de către animale sau administrării pe altă cale;
 - (d) toate datele relevante referitoare la ambalajul direct și, după caz, ambalajul exterior și, dacă este cazul, la modul de închidere, împreună cu detalii privind dispozitivele cu ajutorul cărora se utilizează sau se administrează produsul medicinal veterinar și care se livrează împreună cu acesta.
- (2) Terminologia uzuală care trebuie folosită la descrierea componenților produselor medicinale veterinare reprezintă, în pofida aplicării celorlalte dispoziții ale articolului 8:
- (a) pentru substanțele care apar în Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, în farmacopeea națională a unuia dintre statele membre, titlul principal al monografiei în cauză, cu trimitere la farmacopeea respectivă;
 - (b) pentru alte substanțe, denumirea comună internațională (INN) recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), la care se poate adăuga altă denumire comună sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă;
 - (c) componenții care nu au o denumire comună internațională sau o denumire științifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare a acestora și a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, orice alt detaliu relevant;
 - (d) pentru materiile colorante, desemnarea prin codul „E”, care le este atribuit prin Directiva 2009/35/CE a Parlamentului European și a Consiliului.
- (3) Pentru a se furniza compoziția cantitativă a tuturor substanțelor active și a excipienților din produsele medicinale veterinare, este necesar, în funcție de forma farmaceutică în cauză, să se specifice, pentru fiecare substanță activă și excipient, masa sau numărul de unități de activitate biologică, fie pe unitate de doză, fie pe unitate de masă sau de volum.
- (4) Unitățile de activitate biologică se utilizează pentru substanțele care nu pot fi definite chimic. Dacă a fost definită o unitate internațională de activitate biologică, se utilizează aceasta. Dacă nu a fost definită o unitate internațională, unitățile de activitate biologică se exprimă astfel încât să se ofere informații clare cu privire la activitatea substanței prin utilizarea, după caz, a unităților din Farmacopeea Europeană.
- (5) La informațiile privind compoziția cantitativă se adaugă:
- (a) pentru preparatele cu doză unică: masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă din fiecare recipient unitar, luându-se în considerare volumul utilizabil al produsului, după reconstituire, când este cazul;
 - (b) pentru produsele medicinale veterinare care urmează să fie administrate sub formă de picături: masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă conținută într-o picătură sau conținută în numărul de picături ce corespund la 1 ml sau la 1 g de preparat;

- (c) pentru formele farmaceutice care urmează să fie administrate în cantități măsurate: masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă per cantitatea măsurată.
- (6) Substanțele active prezente sub formă de compuși sau derivați sunt indicate cantitativ cu ajutorul masei totale a acestora și, dacă este necesar sau relevant, cu ajutorul masei elementului sau a elementelor active din moleculă.
- (7) Pentru produsele medicinale veterinare care conțin o substanță activă care face pentru prima dată obiectul unei cereri de acordare a unei autorizații de comercializare în Uniunea Europeană, datele cantitative cu privire la o substanță activă care este o sare sau un hidrat se exprimă întotdeauna prin masa elementului sau elementelor active din moleculă. Compoziția cantitativă a tuturor produselor medicinale veterinare autorizate ulterior în statele membre este exprimată în același mod pentru aceeași substanță activă.

II.2A2. Dezvoltarea produsului

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

II.2B. Descrierea metodei de fabricație

- (1) Descrierea metodei de fabricație care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare în temeiul articolului 8 se redactează astfel încât să se ofere o schemă corespunzătoare cu privire la natura operațiilor utilizate.
- (2) În acest sens, descrierea include cel puțin următoarele:

- (a) formula reală de fabricație a lotului (loturilor) comerciale propuse, cu detalii cantitative ale tuturor substanțelor utilizate. Se menționează orice substanță care ar putea să dispară în timpul fabricației; se indică orice exces;
- (b) descrierea diferitelor etape de fabricație, cu informații despre regimul procesului, sub formă de relatare însoțită de o diagramă a procesului;
- (c) în cazul fabricației continue, toate detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității produsului finit. Se furnizează informații despre modul în care este definit un lot (de exemplu, ca perioadă de timp sau cantitate de produs, sub formă de intervale);
- (d) o listă a controalelor de producție, cu precizarea etapei de fabricație în care se efectuează și a criteriilor de acceptare;
- (e) studii experimentale de validare a procesului de fabricație și, după caz, schema de validare a procesului de fabricație pentru loturile de producție;
- (f) pentru produsele sterile, în cazul în care sunt utilizate condiții de sterilizare care nu corespund farmacopeii, detalii privind procesele de sterilizare și/sau procedurile aseptice utilizate.

II.2C. Producția și controlul materialelor de start

- (1) În sensul prezentului punct, „materiale de start” înseamnă toate substanțele active, excipienții și ambalajele (ambalajul direct și sistemul său de închidere și, dacă este cazul, ambalajul exterior și orice dispozitiv de dozare furnizat împreună cu produsul medicinal veterinar).
- (2) Dosarul include specificațiile și informațiile privind testele care trebuie efectuate pentru controlul calității tuturor loturilor de materiale de start.
- (3) Controalele de rutină efectuate pentru materialele de start se efectuează în același mod precum cel declarat în dosar.
- (4) În cazul în care a fost emis un certificat de conformitate de către Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale pentru un material de start, o substanță activă sau un excipient, respectivul certificat constituie referința la monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană.
- (5) În cazul în care se face trimitere la un certificat de conformitate, producătorul prezintă solicitantului, în scris, asigurarea că procesul de fabricație nu a fost modificat de la acordarea certificatului de conformitate de către Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale. În cazul în care câmpul referitor la declarația de acces, „*Box of access*”, din certificat este completat și semnat, cerința respectivă se consideră îndeplinită fără a fi necesare asigurări suplimentare.
- (6) Pentru materialele de start se prezintă certificate de analiză, pentru a se demonstra conformitatea cu specificația definită.

II.2C1. Substanța sau substanțele active

- (1) Datele solicitate se transmit printr-una dintre cele trei modalități detaliate la punctele (2)-(4).
- (2) Se transmit următoarele detalii:
 - (a) informații referitoare la identitate, la structură și o listă a proprietăților fizico-chimice și a altor proprietăți relevante ale substanței active, în special a proprietăților fizico-

chimice care pot afecta siguranța și eficacitatea substanței active. Când este relevant, datele referitoare la structura moleculară includ secvența schematică a aminoacizilor și masa moleculară relativă;

- (b) informații privind procesul de fabricație, care trebuie să includă o descriere a procesului de fabricație a substanței active, care reprezintă angajamentul solicitantului pentru fabricarea substanței active. Se enumeră toate materialele necesare pentru fabricarea substanței (substanțelor) active, identificându-se etapa în care se utilizează fiecare material în cadrul procesului. Se furnizează informații cu privire la calitatea și controlul acestor materiale. Se furnizează informații care să demonstreze că materialele sunt conforme cu standardele corespunzătoare pentru utilizarea prevăzută;
 - (c) informații privind controlul calității, care trebuie să conțină testele (inclusiv criteriile de acceptare) efectuate în fiecare etapă critică, informații privind calitatea și controlul produselor intermediari și validarea procesului și/sau studiile de evaluare, după caz. De asemenea, ele trebuie să conțină rezultatele validării metodelor de analiză aplicate substanței active, dacă este cazul;
 - (d) informații privind impuritățile, care trebuie să indice impuritățile predictibile împreună cu nivelurile și natura impurităților observate. De asemenea, ele trebuie să conțină, dacă este relevant, informații privind siguranța acestor impurități.
- (3) Dosarul standard al substanței active

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

- (4) Certificatul de conformitate emis de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale

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

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

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

- (3) Autoritățile competente informează autoritățile responsabile de farmacopeea în cauză. Deținătorul autorizației de comercializare prezintă autorităților responsabile de farmacopeea în cauză detalii privind presupusa insuficiență și specificațiile suplimentare aplicate.

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

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

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

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

- (a) forma cristalină și solubilitatea;
- (b) dimensiunea particulelor;
- (c) starea de hidratare;
- (d) coeficientul de separare ulei/apă;
- (e) valorile pK/pH.

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

II.2C2. Excipienții

- (1) Se consideră că excipienții care îndeplinesc cerințele din Farmacopeea Europeană sau, în absența unei monografii din Farmacopeea Europeană, din farmacopeea unuia dintre statele membre, respectă într-o măsură suficientă dispozițiile articolului 8. În acest caz, descrierea metodelor și procedurilor de analiză se înlocuiește în fiecare secțiune relevantă cu o trimitere corespunzătoare la farmacopeea în cauză. Dacă este cazul, cerințele monografiei se completează cu teste suplimentare pentru controlul parametrilor, cum ar fi dimensiunea particulelor, sterilitatea și/sau solvenții reziduali.
- (2) În lipsa unei monografii care figurează într-o farmacopee, se propune și se justifică o specificație. Se respectă cerințele privind specificațiile, astfel cum sunt stabilite în partea II.2C1.2(1) literele (a)-(e) pentru substanța activă. Se prezintă metodele propuse și datele de validare care stau la baza acestora.
- (3) Se prezintă o declarație pentru a se confirma că materiile colorante care urmează să fie incluse în produsele medicinale veterinare îndeplinesc cerințele Directivei 2009/35/CE a Parlamentului European și a Consiliului³, cu excepția cazului în care cererea de autorizare de comercializare se referă la anumite produse medicinale veterinare de uz topic, cum ar fi zgărzile și crotaliile medicamentate.
- (4) Se prezintă o declarație pentru a se confirma că materiile colorante corespund criteriilor de puritate prevăzute în Regulamentul (UE) nr. 231/2012 al Comisiei⁴.
- (5) Pentru excipienții noi, adică excipientul sau excipienții utilizați pentru prima dată în Uniune într-un produs medicinal veterinar sau pe o cale de administrare nouă, se transmit detalii cu privire la fabricație, caracterizare și controale, cu trimiteri în sprijinul datelor de siguranță, atât clinice, cât și neclinice. Pentru materiile colorante se consideră suficiente declarațiile de conformitate de la punctele (3) și (4).

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

II. 2C3.1. Substanța activă

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

II. 2C3.2. Produsul finit

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

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

- (1) Se transmit informații privind recipientul și sistemul său de închidere și privind orice dispozitiv pentru produsul finit, inclusiv identitatea oricărui material din ambalajul direct și specificațiile acestuia. Nivelul de informații necesare se determină în funcție de calea de administrare a produsului medicinal veterinar și de starea fizică (lichidă sau solidă) a formei farmaceutice.
- (2) În lipsa unei monografii care figurează într-o farmacopee, se propune și se justifică o specificație pentru materialul de ambalare.
- (3) Pentru materialele de ambalare utilizate pentru prima dată în Uniunea Europeană și care intră în contact cu produsul, se prezintă informații privind compoziția, fabricarea și siguranța.

II.2C4. Substanțele de origine biologică

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

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

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

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

- (1) Pentru controlul produsului finit, un lot de produse finite conține toate unitățile unei forme farmaceutice care s-au obținut din aceeași cantitate inițială de material și au fost supuse aceleiași serii de operații în procesul de fabricație și/sau de sterilizare. În cazul fabricației continue, mărimea lotului poate fi exprimată ca perioadă de timp sau cantitate de produs, sub formă de intervale.
- (2) Se precizează testele care se efectuează pe produsul finit. Se furnizează o justificare pentru specificația propusă. Se precizează și se justifică frecvența testelor care nu se efectuează ca teste de rutină. Se indică criteriile de acceptare pentru eliberare.

- (3) În dosar se includ detalii privind testele de control efectuate pe produsul finit la eliberare și privind validarea testelor respective. Aceste detalii se transmit în conformitate cu următoarele cerințe.
- (4) Dacă se utilizează proceduri de testare și criterii de acceptare diferite de cele menționate în monografiile relevante și în capitolele generale din Farmacopeea Europeană sau, dacă nu din aceasta, din farmacopeea unui stat membru, respectivele proceduri și criterii se justifică prin prezentarea de dovezi din care să reiasă că produsul finit ar putea, dacă ar fi testat conform respectivelor monografii, să îndeplinească condițiile de calitate din respectiva farmacopee, pentru forma farmaceutică în cauză.

II.2E1. Caracteristicile generale ale produsului finit

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

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

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

- (5) Se indică nivelurile maxime acceptate ale produselor de degradare individuale și totale imediat după fabricare. Se prezintă raționamentul care a stat la baza includerii în specificație sau a excluderii din aceasta a produselor de degradare.

II. 2E3. Identificarea și analiza componentelor excipienților

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

II. 2E4. Controalele microbiologice

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

II. 2E5. Uniformitatea loturilor

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

II. 2E6. Alte controale

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

II.2F. Testul de stabilitate

II.2F1. Substanța sau substanțele active

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

II.2F2. Produsul finit

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

II.2G. Alte informații

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

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

- (1) Fiecare raport de studiu include:
 - (a) o copie a planului studiului (a protocolului);
 - (b) o declarație de conformitate cu bunele practici de laborator, după caz;

- (c) o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate;
 - (d) o descriere și o justificare a sistemului de testare;
 - (e) o descriere a rezultatelor obținute, suficient de detaliată pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor;
 - (f) o analiză statistică a rezultatelor, dacă este cazul;
 - (g) o analiză a rezultatelor, cu comentarii privind efectele observate și cele neobservate, precum și orice concluzie neobișnuită;
 - (h) denumirea laboratorului;
 - (i) numele conducătorului studiului;
 - (j) semnătura și data;
 - (k) locul și perioada de timp în care a fost efectuat studiul;
 - (l) legenda cu abrevierile și codurile, indiferent dacă sunt acceptate pe plan internațional sau nu;
 - (m) descrierea procedurilor matematice și statistice.
- (2) Studiile publicate pot fi acceptate dacă ele conțin o cantitate suficientă de date și detalii suficiente pentru a permite o evaluare independentă. Tehnicile experimentale se descriu într-un mod suficient de detaliat, astfel încât să fie posibilă reproducerea lor și investigatorul să le poată stabili valabilitatea. Rezumatele studiilor pentru care nu sunt disponibile rapoarte detaliate nu sunt acceptate ca documentație valabilă. Când substanța a fost evaluată anterior pentru stabilirea limitei maxime a reziduurilor (LMR), în vederea abordării anumitor cerințe de siguranță, se poate face referire la rapoartele publice europene de evaluare a LMR (EPMAR). În cazul în care se face referire la EPMAR, nu este necesar să se prezinte studii deja evaluate ca parte a evaluării LMR; se furnizează numai studii noi care nu sunt disponibile pentru evaluarea LMR. În cazul în care calea de expunere (de exemplu, pentru utilizator) nu este identică cu cea utilizată în conformitate cu Regulamentul (UE) 2018/782 al Comisiei⁵, ar putea fi necesare studii noi.

II.3A. Testele vizând siguranța

- (1) Se transmite o documentație adecvată privind siguranța, pe baza căreia să se poată evalua:
 - (a) posibila toxicitate a produsului medicinal veterinar și orice efect periculos sau nedorit care poate apărea la speciile-țintă în condițiile de utilizare propuse;
 - (b) posibilele riscuri care ar putea rezulta în urma expunerii oamenilor la produsul medicinal veterinar, de exemplu în timpul administrării acestuia la animal;
 - (c) posibilele riscuri pentru mediu rezultate din utilizarea produsului medicinal veterinar.
- (2) În unele cazuri ar putea fi necesară testarea metaboliților compusului de bază, dacă aceștia sunt reziduuri care pot ridica probleme.

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

- (3) Un excipient utilizat pentru prima dată într-un produs medicinal veterinar sau pe o cale de administrare nouă se tratează la fel ca o substanță activă.

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

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

II.3A2. Farmacologie

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

II.3A2.1 Farmacodinamică

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

animale. Rapoartele detaliate privind proprietățile farmacodinamice în relație cu efectul terapeutic se includ în partea 4A a dosarului.

II.3A2.2 Farmacocinetică

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

II.3A3. Toxicologie

- (1) Documentația privind toxicologia respectă ghidurile publicate de agenție privind abordarea generală în materie de testare și ghidurile privind studiile specifice. În general, studiile de toxicitate se realizează pe substanța sau substanțele active și nu pe preparat, cu excepția cazului în care se prevede în mod specific altfel.
- (2) Studiile pe animale se efectuează pe rase consacrate de animale de laborator pentru care sunt disponibile (de preferat) date istorice.
- (3) Toxicitatea dozei unice

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

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

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

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

- (4) Toxicitatea după doze repetate

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

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

- (5) Toleranța speciilor-țintă

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

(6) Toxicitatea pentru reproducere, inclusiv toxicitatea pentru dezvoltare

Studiul efectelor asupra reproducerii

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

(7) Studiu de toxicitate pentru dezvoltare

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

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

(8) Genotoxicitate

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

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

(9) Carcinogenitate

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

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

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

(10) Excepții

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

- (a) în condițiile de utilizare stabilite, se preconizează administrarea pe cale orală a produsului medicinal veterinar la animal sau

- (b) în condițiile de utilizare stabilite, se preconizează expunerea utilizatorului la produsul medicinal veterinar pe cale orală.

II.3A4. Alte cerințe

II.3A.4.1 Studii speciale

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

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

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

II.3A.4.2. Observații la oameni

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

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

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

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

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

- (1) În cazul animalelor de la care se obțin produse alimentare, în evaluarea riscurilor se abordează:
- (a) identificarea bacteriilor rezistente sau a determinanților de rezistență care ar putea fi asociați unor boli la om (bacterii zoonotice și/sau comensale) și care sunt selectați prin utilizarea produsului medicinal veterinar antimicrobian la animalele-țintă (identificarea pericolelor);

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

II.3A5. Siguranța utilizatorului

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

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

II.3A6. Evaluarea riscurilor pentru mediu

- (1) Se efectuează o evaluare a riscurilor pentru mediu pentru a se estima potențialele efecte nocive pe care utilizarea produsului medicinal veterinar le-ar putea avea asupra mediului și pentru a se identifica riscul unor astfel de efecte. De asemenea, în evaluare se identifică orice măsură de precauție care poate fi necesară în vederea reducerii riscurilor.
- (2) Evaluarea se desfășoară în două etape. Prima etapă a evaluării se efectuează întotdeauna. Detaliile evaluării se furnizează în conformitate cu ghidurile publicate de agenție. Se indică expunerea potențială a mediului la produs și nivelul de risc asociat unei asemenea expuneri, luându-se în considerare, în special, următoarele elemente:
 - (a) specia sau speciile-țintă de animale și tipurile propuse de utilizare;
 - (b) metoda de administrare, în special amplitudinea posibilă în care produsul va pătrunde direct în sistemele ecologice;
 - (c) posibila excreție a medicamentului, a substanțelor active ale acestuia sau a metaboliților relevanți în mediu, de către animalele tratate; persistența în aceste excremente;
 - (d) eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a altor deșeuri de produse medicinale.

- (3) În a doua etapă se desfășoară o investigație specifică suplimentară privind soarta produsului și efectele acestuia asupra anumitor ecosisteme, în conformitate cu ghidurile publicate de către agenție. Se iau în considerare gradul de expunere a mediului la produs și informațiile disponibile privind proprietățile fizice/chimice, farmacologice și/sau toxicologice ale substanței sau ale substanțelor în cauză, inclusiv ale metaboliților, în cazul unui risc identificat, care au fost obținute în timpul desfășurării celorlalte teste și trialuri necesare în baza prezentului regulament.
- (4) În cazul produselor destinate speciilor de la care se obțin produse alimentare, substanțele persistente, bioacumulative și toxice (PBT) sau foarte persistente și foarte bioacumulative (vPvB) se clasifică în conformitate cu criteriile din anexa XIII la Regulamentul (CE) nr. 1907/2006 al Parlamentului European și al Consiliului⁶ (Regulamentul REACH) și se evaluează în conformitate cu ghidurile publicate de agenție pentru evaluarea caracterului PBT și vPvB al substanțelor din produsele medicinale veterinare.

II.3B. Testele privind reziduurile

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

II.3B1. Identificarea produsului

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

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

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

- (c) identificarea lotului.

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

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

II.3B3. Metoda de analiză a reziduurilor

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

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

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

II.4A. Studiile preclinice

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

II.4A1. Farmacologie

II.4A.1.1. Farmacodinamică

- (1) Se caracterizează efectele farmacodinamice ale substanței sau ale substanțelor active incluse în produsul medicinal veterinar.
- (2) Se descriu adecvat modul de acțiune și efectele farmacologice pe care se bazează aplicația recomandată în practică, inclusiv efectele secundare (dacă există). În general, se studiază efectele asupra principalelor funcții fiziologice. Rezultatele se exprimă cantitativ (cu ajutorul, de exemplu, al curbelor doză-efect și/sau al curbelor timp-efect) și, ori de câte ori este posibil, în comparație cu o substanță a cărei acțiune este bine cunoscută (când se susține că acțiunea este superioară în comparație cu substanța a cărei acțiune este bine cunoscută, se demonstrează diferența și se arată că aceasta este semnificativă din punct de vedere statistic).
- (3) Se investighează orice efect al altor caracteristici ale produsului (cum ar fi calea de administrare sau formularea) asupra acțiunii farmacologice a substanței active.

- (4) Tehnicile experimentale se descriu într-un mod suficient de detaliat, cu excepția cazului în care sunt proceduri standard, astfel încât să fie posibile reproducerea și stabilirea validității lor. Se descriu în mod clar rezultatele experimentale și se prezintă rezultatele eventualelor comparații statistice.
- (5) De asemenea, se studiază orice modificare cantitativă a răspunsurilor obținute în urma administrării repetate a substanței, cu excepția cazului în care există motive întemeiate să se procedeze altfel.

II.4A.1.2. Farmacocinetică

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

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

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

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

II.4A3. Determinarea și confirmarea dozei

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

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

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

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

II.4B. Trial sau trialuri clinice

II.4B1. Principii generale

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

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

II.4B2. Documentația

II.4AB2.1. Rezultatele studiilor preclinice

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

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

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

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

II.4AB2.2. Rezultatele trialurilor clinice

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

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

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

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

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

SECȚIUNEA III **CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE** **BIOLOGICE**

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

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

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

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

IIIa.1. PARTEA 1: Rezumatul dosarului

A se vedea secțiunea I.

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

IIIa.2A. Descrierea produsului

IIIa.2A1. Compoziția calitativă și cantitativă

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

- (4) „Terminologia uzuală” care trebuie folosită la descrierea constituenților produselor medicinale veterinare biologice reprezintă, în pofida aplicării celorlalte dispoziții ale articolului 8:
- (a) pentru substanțele care apar în Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, în farmacopeea unuia dintre statele membre, titlul principal al monografiei în cauză, care va fi obligatoriu pentru toate substanțele respective, împreună cu trimiterea la farmacopeea în cauză;
 - (b) pentru alte substanțe, INN recomandată de OMS, la care se poate adăuga altă denumire comună sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă; substanțele care nu au o denumire comună internațională sau o denumire științifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare a acestora și a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, alte detalii relevante;
 - (c) pentru materiile colorante, desemnarea prin codul „E” care le este atribuit prin Directiva 2009/35/CE.

IIIa.2A2. Dezvoltarea produsului

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

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

IIIa.2A3. Caracterizarea

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

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

IIIa.2A3.2. Impurități

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

IIIa.2B. Descrierea metodei de fabricație

- (1) Descrierea metodei de fabricație care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare în temeiul articolului 8 se redactează astfel încât să reprezinte o descriere corespunzătoare a naturii operațiilor utilizate.
- (2) Se furnizează numele și adresa sau adresele și responsabilitățile fiecărui producător, inclusiv ale contractanților, și fiecare loc de producție propus sau instalație implicată în fabricație, testare și eliberarea loturilor.
- (3) Descrierea procesului de fabricație include cel puțin:
 - (a) diferitele etape de fabricație, inclusiv producția substanței active și descrierea etapelor de purificare;
 - (b) se furnizează o diagramă a tuturor etapelor succesive, astfel încât să se poată evalua reproductibilitatea procedurii de fabricație și riscurile efectelor adverse ale produsului finit, cum ar fi contaminarea microbiologică;

- (c) în cazul fabricației continue, toate detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității și a uniformității fiecărui lot de produs finit. Se furnizează informații despre modul în care se definește un lot și despre dimensiunea sau dimensiunile lotului comercial propus;
 - (d) o listă a substanțelor și a etapelor corespunzătoare în care acestea sunt utilizate, inclusiv pentru substanțele care nu se pot recupera în cursul fabricației;
 - (e) detalii privind amestecul, cu date cantitative referitoare la toate substanțele utilizate, inclusiv un exemplu de lot de producție reprezentativ;
 - (f) o listă a controalelor de producție, cu precizarea etapei de fabricație în care sunt efectuate și a criteriilor de acceptare;
 - (g) pentru produsele sterile, în cazul în care sunt utilizate condiții de sterilizare care nu corespund farmacopeii, detalii privind procesele de sterilizare și/sau procedurile aseptice utilizate.
- (4) Se furnizează descrierea, documentația și rezultatele studiilor de validare și/sau evaluare pentru etapele critice sau analizele critice utilizate în procesul de fabricație (de exemplu, validarea procesului de sterilizare sau a prelucrării sau umplerii aseptice) și validarea procesului de fabricație în ansamblu, prin furnizarea rezultatelor obținute pentru trei loturi succesive prin utilizarea metodei descrise.

IIIa.2C. Producția și controlul materialelor de start

- (1) În sensul prezentului punct, „materiale de start” înseamnă toate componentele, inclusiv substanțele active, utilizate la fabricarea produsului medicinal veterinar biologic. Mediile de cultură utilizate pentru producția substanțelor active se consideră a fi un singur material de start.
- (2) Compoziția calitativă și cantitativă se prezintă în măsura în care autoritățile consideră că aceste informații sunt relevante pentru calitatea produsului finit și eventualele riscuri asociate.
- (3) Dacă la prepararea respectivelor medii de cultură sunt utilizate materii de origine animală, se menționează și specia de animale și țesutul utilizat și se demonstrează conformitatea cu monografiile relevante, inclusiv cu monografiile generale și cu capitolele generale din Farmacopeea Europeană.
- (4) Solicitantul furnizează documentația necesară pentru a demonstra că materialele de start, inclusiv materialele de însămânțare, culturile de celule, loturile de ser și alte materiale provenite de la speciile de animale relevante pentru transmiterea encefalopatiei spongiforme transmisibile (EST), și fabricarea produsului medicinal veterinar, îndeplinesc cerințele prevăzute în Nota pentru îndrumarul privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților encefalopatiilor spongiforme animale prin medicamentele de uz uman și veterinar, precum și cerințele prevăzute în monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană.
- (5) Pentru demonstrarea respectării acestor cerințe se pot utiliza certificatele de conformitate emise de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale, împreună cu trimiterile la monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană.
- (6) Dosarul include specificațiile, informațiile privind testele care trebuie efectuate pentru controlul calității tuturor loturilor de materiale de start și rezultatele pentru un

lot în ceea ce privește toate componentele utilizate și se transmite în conformitate cu dispozițiile următoare.

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

IIIa.2C1. Materialele de start prezentate în farmacopei

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

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

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

- (1) Dacă în procesul de fabricație a produselor medicinale veterinare sunt folosite materiale-sursă precum microorganisme, țesuturi de origine vegetală sau animală, celule sau fluide (inclusiv sânge) de origine umană sau animală sau structuri celulare biotehnologice, se descriu și se documentează originea, inclusiv regiunea geografică, și istoricul materialelor de start. Se indică originea, starea generală a sănătății și starea imunologică a animalelor utilizate pentru producție și se utilizează amestecuri clar definite de materiale-sursă.
- (2) Se demonstrează absența contaminării cu agenți externi (bacterii, micoplasme, ciuperci și virusuri), în conformitate cu Farmacopeea Europeană pentru materialele

de însămânțare, inclusiv pentru culturile de celule și amestecurile de ser și, ori de câte ori este posibil, pentru materialele-sursă din care sunt derivate.

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

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

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

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

- (1) În dosar se includ detalii privind testele din cadrul controalelor de producție, care sunt efectuate asupra etapelor de fabricație intermediare în vederea verificării consecvenței procesului de fabricație și a produsului finit. Se stabilesc specificații pentru fiecare test de control și se descriu metodele analitice. Se furnizează validarea testelor de control, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.
- (2) În specificația pentru lotul sau loturile de substanță activă se definesc criteriile de acceptare împreună cu testele utilizate pentru exercitarea unui control suficient al calității substanței active. Se include un test pentru activitatea biologică, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare. Se stabilesc limitele superioare cu privire la impurități, luându-se în considerare aspectele de siguranță. Se precizează calitatea microbiologică a substanței active. Se demonstrează absența contaminării cu agenți externi (bacterii, micoplasme, ciuperci și virusuri) în conformitate cu Farmacopeea Europeană.
- (3) În conformitate cu Directiva 2010/63/UE și cu Convenția europeană pentru protecția animalelor vertebrate utilizate în experimente și alte scopuri științifice, testele se efectuează astfel încât să se utilizeze un număr minim de animale și să se reducă la minimum durerea, suferința, stresul sau vătămrile de durată. Dacă este posibil, se utilizează ca alternativă un test *in vitro* atunci când acesta determină înlocuirea sau reducerea utilizării animalelor sau reducerea suferinței.

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

IIIa.2E1 Specificația produsului finit

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

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

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

IIIa.2E2 Descrierea metodelor și validarea testelor de eliberare

(1) Caracteristici generale

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

(2) Testul de identificare și de potență

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

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

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

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

(3) Identificarea și analiza componentelor excipienților

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

(4) Testele de sterilitate și de puritate

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

(5) Umiditatea reziduală

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

(6) Volumul de umplere

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

IIIa.2E3. Standarde sau materiale de referință

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

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

IIIa.2F. Uniformitatea loturilor

IIIa.2F1. Substanța activă

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

IIIa.2F2. Produsul finit

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

IIIa.2G. Testele de stabilitate

- (1) Testele de stabilitate cuprind stabilitatea substanței active și a produsului finit, inclusiv a solventului sau a solvenților, dacă este relevant. Dacă substanța sau substanțele active sunt depozitate, condițiile și durata de depozitare se definesc în funcție de datele privind stabilitatea; aceste date pot fi obținute fie prin testarea substanțelor active înseși, fie prin testarea adecvată a produsului finit.
- (2) Se furnizează o descriere a testelor efectuate pentru demonstrarea termenului de valabilitate, a condițiilor de depozitare recomandate și a specificațiilor la expirarea termenului de valabilitate propus de către solicitant. Respectivetele teste trebuie să fie întotdeauna studii în timp real; ele se realizează pe cel puțin trei loturi reprezentative obținute în conformitate cu procesul de producție descris și pe produsele păstrate în recipientul sau recipientele finale; respectivetele teste includ teste de stabilitate biologică și fizico-chimică efectuate la intervale regulate, pentru produsul finit, până la expirarea termenului de valabilitate susținut.
- (3) Concluziile trebuie să conțină rezultatele analizelor, care justifică termenul de valabilitate propus în toate condițiile de depozitare propuse. Rezultatele obținute în timpul studiului de stabilitate se iau în considerare la definirea specificațiilor corespunzătoare pentru formulare și eliberare, pentru a se asigura conformitatea produsului cu termenul de valabilitate susținut.
- (4) În cazul produselor administrate în hrana animalelor, se furnizează și informațiile necesare cu privire la termenul de valabilitate al produsului medicinal, în diferite etape ale amestecului, când el este amestecat în conformitate cu instrucțiunile recomandate.
- (5) Dacă un produs finit trebuie reconstituit înaintea administrării sau dacă este administrat în apa de băut, sunt necesare detalii cu privire la termenul de valabilitate propus al produsului medicinal reconstituit. Se furnizează date în sprijinul termenului de valabilitate propus al produsului medicinal reconstituit.
- (6) În cazul recipientelor cu doze multiple, se prezintă date privind stabilitatea, dacă acestea sunt relevante, pentru a se justifica termenul de valabilitate al medicamentului după prima străpungere sau deschidere, și se definește o specificație pentru recipientele aflate în uz.
- (7) Dacă un produs finit poate genera produse de degradare, solicitantul declară care sunt produsele respective și indică metodele de identificare și procedurile de testare utilizate.
- (8) Datele privind stabilitatea obținute în cazul produselor combinate se pot utiliza atunci când sunt justificate în mod adecvat pentru produsele derivate care conțin una sau mai multe componente identice.

- (9) Se demonstrează eficacitatea oricărui sistem de conservare. Pot să fie suficiente informațiile privind eficacitatea conservanților în alte produse medicinale veterinare biologice similare care provin de la același producător.

IIIa.2H. Alte informații

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

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

- (1) Fiecare raport de studiu include:
- (a) o copie a planului studiului (a protocolului);
 - (b) o declarație de conformitate cu bunele practici de laborator, după caz;
 - (c) o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate;
 - (d) o descriere și o justificare a sistemului de testare;
 - (e) o descriere a rezultatelor obținute, suficient de detaliată pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor;
 - (f) o analiză statistică a rezultatelor, dacă este cazul;
 - (g) o analiză a rezultatelor, cu comentarii privind efectele observate și cele neobservate, precum și orice concluzie neobișnuită;
 - (h) denumirea laboratorului;
 - (i) numele conducătorului studiului;
 - (j) semnătura și data;
 - (k) locul și perioada de timp în care a fost efectuat studiul;
 - (l) legenda cu abrevierile și codurile, indiferent dacă sunt acceptate pe plan internațional sau nu;
 - (m) descrierea procedurilor matematice și statistice.
- (2) Studiile publicate pot fi acceptate dacă ele conțin o cantitate suficientă de date și detalii suficiente pentru a permite o evaluare independentă. Tehnicile experimentale se descriu într-un mod suficient de detaliat, astfel încât să fie posibilă reproducerea lor și investigatorul să le poată stabili valabilitatea. Rezumatele studiilor pentru care nu sunt disponibile rapoarte detaliate nu sunt acceptate ca documentație valabilă. Când substanța a fost evaluată anterior pentru stabilirea LMR, pentru a se aborda anumite cerințe de siguranță se poate face referire la EPMAR. În cazul în care se face referire la EPMAR, nu este necesar să se prezinte studii deja evaluate ca parte a evaluării LMR; se furnizează numai studii noi care nu sunt disponibile pentru evaluarea LMR. În cazul în care calea de expunere (de exemplu, pentru utilizator) nu este identică cu cea utilizată în conformitate cu Regulamentul (UE) 2018/78, ar putea fi necesare studii noi.

IIIa.3A. Testele vizând siguranța

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

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

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

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

IIIa.3A2. Farmacologie

- (1) Studiile farmacologice au o importanță fundamentală pentru clarificarea mecanismelor prin care produsul medicinal veterinar produce efecte terapeutice; se includ, în consecință, studiile farmacologice realizate la speciile-țintă de animale și, când este cazul, la specii diferite de speciile-țintă. Dacă este cazul, se poate face trimitere la studiile prezentate în partea 4 a dosarului.
- (2) Studiile farmacologice pot fi de ajutor și pentru înțelegerea fenomenelor toxicologice. În cazul în care un produs medicinal veterinar are efecte farmacologice în absența unui răspuns toxic sau în doze mai mici decât cele necesare pentru a produce efecte toxice, respectivele efecte farmacologice se iau în considerare în cursul evaluării siguranței produsului medicinal veterinar.
- (3) Documentația referitoare la siguranță este întotdeauna precedată de detalii privind investigațiile farmacologice efectuate pe animalele de laborator și de toate

informațiile relevante observate pe parcursul studiilor clinice desfășurate pe animale-țintă.

IIIa.3A2.1. Farmacodinamică

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

IIIa.3A2.2. Farmacocinetică

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

IIIa.3A3. Toxicologie

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

IIIa.3A3.1. Toxicitatea dozei unice

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

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

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

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

IIIa.3A3.2. Toxicitatea după doze repetate

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

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

IIIa.3A3.3. Toleranța speciilor-țintă

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

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

(1) Studiul efectelor asupra reproducerii

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

(2) Studiu de toxicitate pentru dezvoltare

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

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

IIIa.3A3.5. Genotoxicitate

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

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

IIIa.3A3.6. Carcinogenitate

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

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

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

IIIa.3A3.7. Excepții

Dacă un produs medicinal veterinar este destinat utilizării topice, se studiază absorbția sistemică la speciile de animale-țintă. Dacă se dovedește că absorbția sistemică este

ne semnificativă, se pot omite testele de toxicitate după doze repetate, testele de toxicitate pentru dezvoltare și testele de carcinogenitate, cu excepția cazurilor în care:

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

IIIa.3A4. Alte cerințe

IIIa.3A4.1. Studii speciale

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

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

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

IIIa.3A4.2. Observații la oameni

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

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

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

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

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

- (1) În cazul animalelor de la care se obțin produse alimentare, în evaluarea riscurilor se abordează:

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

IIIa.3A5. Siguranța utilizatorului

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

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

IIIa.3A6. Evaluarea riscurilor pentru mediu

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

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

- (c) posibila excreție a medicamentului, a substanțelor active ale acestuia sau a metaboliților relevanți în mediu, de către animalele tratate; persistența în aceste excremente;
- (d) eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a altor deșeuri de produse medicinale.
- (3) În a doua etapă se desfășoară o investigație specifică suplimentară privind soarta produsului și efectele acestuia asupra anumitor ecosisteme, în conformitate cu ghidurile publicate de către agenție. Se iau în considerare gradul de expunere a mediului la produs și informațiile disponibile privind proprietățile fizice/chimice, farmacologice și/sau toxicologice ale substanței sau ale substanțelor în cauză, inclusiv ale metaboliților, în cazul unui risc identificat, care au fost obținute în timpul desfășurării celorlalte teste și trialuri necesare în baza prezentului regulament.

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

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

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

IIIa.3B. Testele privind reziduurile

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

- (c) că metoda sau metodele de analiză utilizate în studiile vizând eliminarea reziduurilor sunt validate în mod suficient pentru a oferi siguranța necesară a faptului că datele prezentate privind reziduurile sunt adecvate pentru stabilirea perioadei de așteptare.

IIIa.3B1. Identificarea produsului

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

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

IIIa.3B2. Depleția reziduurilor

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

IIIa.3B3. Metoda de analiză a reziduurilor

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

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

IIIa.4A. Studiile preclinice

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

IIIa.4A1. Farmacologie

IIIa.4A1.1. Farmacodinamică

- (1) Se caracterizează efectele farmacodinamice ale substanței sau substanțelor active incluse în produsul medicinal veterinar.

(1)(2) Se descriu adecvat modul de acțiune și efectele farmacologice pe care se bazează aplicația recomandată în practică, inclusiv efectele secundare (dacă există). În general, se studiază efectele asupra principalelor funcții fiziologice. Rezultatele se exprimă cantitativ (cu ajutorul, de exemplu, al curbelor doză-efect, al curbelor timp-efect etc.) și, ori de câte ori este posibil, în comparație cu o substanță a cărei acțiune este bine cunoscută. Dacă se afirmă că o anumită substanță activă are o activitate superioară, se demonstrează diferența și se arată că aceasta este semnificativă din punct de vedere statistic.

(1)(3) Se investighează orice efect al altor caracteristici ale produsului (cum ar fi calea de administrare sau formularea) asupra acțiunii farmacologice a substanței active.

(1)(4) Tehnicile experimentale se descriu într-un mod suficient de detaliat, cu excepția cazului în care sunt proceduri standard, astfel încât să fie posibile reproducerea și stabilirea validității lor. Se descriu în mod clar rezultatele experimentale și se prezintă rezultatele eventualelor comparații statistice.

(1)(5) Se investighează, de asemenea, orice modificare cantitativă a răspunsurilor obținute în urma administrării repetate a substanței, cu excepția cazului în care se oferă motive adecvate să se procedeze altfel.

IIIa.4A1.2. Farmacocinetică

(2)(1) Datele farmacocinetice de bază referitoare la substanța activă sunt solicitate în contextul evaluării siguranței și a eficacității produsului medicinal veterinar la speciile-țintă de animale, în special dacă este vorba de o substanță sau o formulare nouă.

(2)(2) Obiectivele studiilor farmacocinetice asupra speciilor-țintă de animale pot fi clasificate în patru categorii principale:

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

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

(2)(4) În cazul în care au fost incluse studii farmacocinetice în partea 3 a dosarului, se pot face trimiteri la acestea.

(2)(5) Pentru combinații fixe, a se vedea secțiunea IV.

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

- (1) Pentru produsele medicinale veterinare biologice relevante (de exemplu, substanțele cu activitate antimicrobiană și antiparazitară) se furnizează informații despre

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

- (2) Rezistența relevantă pentru riscurile pentru oameni se abordează în partea 3 din dosar. Dacă este relevant, se face trimitere la datele prezentate în partea 3 din dosar.

IIIa.4A3. Determinarea și confirmarea dozei

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

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

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

IIIa.4B. Trialuri clinice

IIIa.4B1. Principii generale

- (1) Trialurile clinice se concep, se efectuează și se raportează ținându-se seama de VICH și de ghidurile relevante publicate de agenție. Datele rezultate din trialurile clinice efectuate în afara Uniunii pot fi luate în considerare pentru evaluarea unei cereri de acordare a unei autorizații de comercializare numai în cazul în care datele sunt suficient de reprezentative pentru situația din Uniune.
- (2) Datele experimentale, cum ar fi trialurile exploratorii/pilot sau rezultatele metodelor neexperimentale, se confirmă prin date obținute în condiții de teren normale, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.
- (3) Scopul trialurilor clinice este să investigheze în condiții de teren siguranța și eficacitatea unui produs medicinal veterinar la animalele-țintă, în condiții normale de creștere a animalelor și/sau ca parte a unei bune practici veterinare. Aceste studii servesc la demonstrarea efectului produsului medicinal veterinar după administrarea la speciile-țintă vizate conform posologiei propuse și căii sau căilor de administrare propuse. Prin modul în care sunt concepute, trialurile urmăresc să sprijine indicațiile și să țină seama de eventualele contraindicații în funcție de specie, vârstă, rasă și sex,

de instrucțiunile de utilizare ale produsului medicinal veterinar, precum și de eventualele reacții adverse pe care le-ar putea produce acesta.

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

IIIa.4B2. Documentația

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

IIIa.4B2.1. Rezultatele studiilor preclinice

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

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

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

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

Omiterea oricăreia dintre aceste date trebuie justificată.

IIIa.4B2.2. Rezultatele trialurilor clinice

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

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

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

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

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

SECȚIUNEA IIIb

CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE IMUNOLOGICE

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

IIIb.1. PARTEA 1: Rezumatul dosarului

A se vedea secțiunea I.

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

IIIb.2.A. Descrierea produsului

IIIb.2A1. Compoziția calitativă și cantitativă

- (1) Compoziția calitativă a tuturor constituenților produsului medicinal veterinar imunologic reprezintă denumirea sau descrierea următoarelor:
 - (a) substanța sau substanțele active;
 - (b) constituenții adjuvanților;
 - (c) constituentul sau constituenții altor excipienți, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv conservanții, stabilizatorii, materiile colorante, substanțele aromatizante și aromatice, markerii etc.;
 - (d) solvenții de reconstituire auxiliari.
- (2) Datele de la punctul 1 se completează cu toate datele relevante referitoare la ambalajul direct și, după caz, ambalajul secundar și, dacă este cazul, la modul de închidere, precum și cu detalii privind dispozitivele cu ajutorul cărora se utilizează sau se administrează produsul medicinal veterinar imunologic și care se livrează împreună cu acesta. În cazul în care dispozitivul nu se livrează împreună cu produsul medicinal veterinar imunologic, se furnizează informații relevante privind dispozitivul, în cazul în care acestea sunt necesare pentru evaluarea produsului.
- (3) Terminologia uzuală care trebuie folosită la descrierea constituenților produselor medicinale veterinare imunologice reprezintă, în pofida aplicării celorlalte dispoziții ale articolului 8:
 - (a) pentru substanțele care apar în Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, în farmacopeea unuia dintre statele membre, titlul principal al monografiei în cauză, care va fi obligatoriu pentru toate substanțele respective, împreună cu trimiterea la farmacopeea în cauză;
 - (b) pentru alte substanțe, INN recomandată de OMS, la care se poate adăuga altă denumire comună sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă; substanțele care nu au o denumire comună internațională sau o denumire științifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare a acestora și a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, alte detalii relevante;
 - (c) pentru materiile colorante, desemnarea prin codul „E” care le este atribuit prin Directiva 2009/35/CE.
- (4) Pentru a se preciza compoziția cantitativă a substanțelor active ale unui produs medicinal veterinar imunologic, este necesar să se specifice, ori de câte ori este posibil, numărul de organisme, conținutul specific de proteine, masa, numărul de unități internaționale (UI) sau de unități de activitate biologică, fie per unitate de doză, fie per volum, și, în privința adjuvantului și a constituenților excipienților, masa sau volumul fiecăruia dintre aceștia, avându-se în vedere detaliile prevăzute în partea IIb.2B.
- (5) Dacă a fost definită o unitate internațională de activitate biologică, se utilizează aceasta.

- (6) Unitățile de activitate biologică pentru care nu există date publicate se exprimă astfel încât să se ofere informații neechivoce cu privire la activitatea ingredientelor, precizându-se, de exemplu, cantitatea determinată prin titrare sau prin testarea potenței produsului finit.
- (7) Compoziția se indică sub forma cantităților minime și, dacă este cazul, a cantităților maxime.

IIIb.2A2. Dezvoltarea produsului

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

IIIb.2B. Descrierea metodei de fabricație

- (1) Descrierea metodei de fabricație care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare în temeiul articolului 8 se redactează astfel încât să reprezinte o descriere corespunzătoare a naturii operațiilor utilizate, inclusiv identificarea etapelor esențiale ale procesului de producție.
- (2) Descrierea procesului de fabricație include cel puțin:
 - (a) diferitele etape de fabricație (inclusiv procedurile de producere a antigenului și de purificare) însoțite de o diagramă a procesului, astfel încât să se poată aprecia reproductibilitatea procedurii de fabricație și riscurile de efecte adverse ale produsului finit, cum ar fi contaminarea microbiologică;
 - (b) în cazul fabricației continue, toate detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității și a uniformității fiecărui lot de produs finit. Se

furnizează informații despre modul în care se definește un lot și despre dimensiunea sau dimensiunile lotului comercial propus;

- (c) o listă a substanțelor și a etapelor corespunzătoare în care acestea sunt utilizate, inclusiv pentru substanțele care nu se pot recupera în cursul fabricației;
 - (d) detalii privind amestecul, cu date cantitative referitoare la toate substanțele utilizate, inclusiv un exemplu de lot de producție reprezentativ;
 - (e) o listă a controalelor de producție, cu precizarea etapei de fabricație în care se efectuează;
 - (f) pentru produsele sterile, în cazul în care sunt utilizate condiții de sterilizare care nu corespund farmacopeii, detalii privind procesele de sterilizare și/sau procedurile aseptice utilizate.
- (3) Se descrie și se documentează validarea tuturor metodelor de control utilizate în procesul de fabricație și se pun la dispoziție rezultatele, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare. Se demonstrează validarea etapelor esențiale ale procesului de fabricație și validarea procesului de fabricație în ansamblu, furnizându-se rezultatele obținute pentru trei loturi succesive prin utilizarea metodei descrise.

IIIb.2C. Producția și controlul materialelor de start

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

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

IIIb.2C1. Materialele de start prezentate în farmacopei

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

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

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

- (1) Descrierea se furnizează sub forma unei monografii.
- (2) Ori de câte ori este posibil, producția vaccinului trebuie să se bazeze pe un sistem de lot seminal și pe culturi de celule consacrate. Pentru producția produselor medicinale veterinare imunologice care constau în ser, se indică originea, starea generală a sănătății și starea imunologică a animalelor de la care se obțin produsele și se utilizează amestecuri clar definite de materiale-sursă.
- (3) Se descriu și se documentează originea, inclusiv regiunea geografică, și istoricul materialelor de start.
- (4) Pentru materialele de start obținute prin inginerie genetică, aceste informații includ detalii precum descrierea celulelor sau tulpinilor-sursă, crearea vectorului de expresie (denumirea, originea, funcția repliconului, promotorul, amplificatorul și alți

regulatori), controlul secvenței de ADN sau ARN efectiv inserate, secvențele oligonucleotidice ale plasmidelor vector din celule, plasmida utilizată pentru cotransfecție, genele adăugate sau eliminate, proprietățile biologice ale structurii finale și ale genelor exprimate, numărul de copii și stabilitatea genetică.

- (5) În cazul produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic (OMG) sau care constau în astfel de organisme, partea privind calitatea din cerere este însoțită și de documentele prevăzute în Directiva 2001/18/CE.
- (6) Materialele de însămânțare, inclusiv culturile de celule și serul brut pentru producția de antiser, se supun testelor de identificare, iar absența agenților externi se demonstrează conform Farmacopeii Europene.
- (7) Se furnizează informații cu privire la toate substanțele de origine biologică întrebuințate în oricare dintre etapele procedurii de fabricație. Aceste informații includ următoarele:
 - (a) detalii cu privire la sursa materialelor;
 - (b) detalii cu privire la toate procesele de prelucrare, purificare și inactivare aplicate, cu informații privind validarea respectivelor procese și controale de pe parcursul producției;
 - (c) detalii privind toate testele de contaminare efectuate pe fiecare lot de substanță.
- (8) Dacă se constată sau se presupune prezența unor agenți externi, materialul corespunzător este îndepărtat sau prelucrat astfel încât să se reducă riscul prezenței într-un tratament validat. Dacă se constată sau se presupune prezența după tratament, materialul corespunzător se utilizează numai dacă prelucrarea ulterioară a produsului asigură eliminarea și/sau inactivarea respectivilor agenți externi; eliminarea și/sau inactivarea unor astfel de agenți externi trebuie demonstrată.
- (9) Când se utilizează culturi de celule, se demonstrează că celulele și-au păstrat neschimbate caracteristicile până la cel mai mare număr de pasaje utilizat pentru producție.
- (10) Pentru vaccinurile cu microorganism viu atenuat se descrie confirmarea stabilității caracteristicilor de atenuare ale microorganismului. Cu excepția cazului în care atenuarea este asociată cu o caracteristică specifică (de exemplu, un marker genetic, stabilitatea termică), ea se obține, de regulă, prin absența revenirii la virulență la speciile de animale-țintă.
- (11) Dacă este necesar, se prezintă eșantioane ale materialelor de start de origine biologică sau ale reactivilor utilizați în procedurile de testare, pentru a i se permite autorității competente să ia măsurile necesare pentru efectuarea unor teste de control.

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

Descrierea se furnizează sub forma unei monografii cu următoarele rubrici:

- (a) denumirea materialului de start, care îndeplinește cerințele prevăzute în partea IIIb.2A1 punctul 3, la care se adaugă eventualele sinonime comerciale sau științifice;
- (b) descrierea materialului de start, într-o formă similară celei utilizate în articolele descriptive din Farmacopeea Europeană;
- (c) funcția materialului de start;
- (d) metodele de identificare;

- (e) toate precauțiile speciale care ar putea să fie necesare în timpul depozitării materialului de start, cu indicarea eventuală a termenului de valabilitate al acestuia.

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

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

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

- (1) Pentru toate testele, descrierea tehnicilor de analiză a produsului finit trebuie să cuprindă detalii suficiente pentru evaluarea calității.
- (2) Dacă există monografiile adecvate, când se utilizează alte proceduri de testare și valori-limită decât cele menționate în monografiile din Farmacopeea Europeană sau, dacă nu din aceasta, din farmacopeea unui stat membru, se prezintă dovezi din care să reiasă că produsul finit ar putea, dacă ar fi testat conform respectivelor monografii, să îndeplinească condițiile de calitate din respectiva farmacopee, pentru forma farmaceutică în cauză. În cererea de acordare a autorizației de comercializare se prezintă testele respective, care se realizează pe eșantioane reprezentative din fiecare lot de produse finite. Se precizează frecvența testelor efectuate pe volumul total final de vaccin și nu pe lotul sau loturile realizate din acesta. Se indică și se justifică valorile-limită pentru eliberare. Se precizează validarea testelor de control care se realizează pe produsul finit.
- (3) Se furnizează informații referitoare la stabilirea și înlocuirea materialului de referință. Dacă s-au utilizat mai multe standarde de referință, se furnizează un istoric de calificare în care se descrie în ce mod a fost menținută relația dintre diferitele standarde.
- (4) În cazul în care sunt disponibile, se utilizează materialele de referință chimice și biologice din Farmacopeea Europeană. În cazul în care sunt utilizate alte materiale și standarde de referință, acestea se identifică și se descriu detaliat.
- (5) În conformitate cu dispozițiile Directivei 2010/63/UE și Convenția europeană pentru protecția animalelor vertebrate utilizate în experimente și alte scopuri științifice, testele se efectuează astfel încât să se utilizeze un număr minim de animale și să se reducă la minimum durerea, suferința, stresul sau vătămrile de durată. Dacă este posibil, se utilizează ca alternativă un test *in vitro* atunci când acesta determină înlocuirea sau reducerea utilizării animalelor sau reducerea suferinței.

(6) Caracteristicile generale ale produsului finit

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

(7) Identificarea substanței sau substanțelor active

Dacă este necesar, se realizează un test specific de identificare. Dacă este cazul, testul de identificare poate fi combinat cu testul vizând titrul sau potența lotului.

(8) Titrul sau potența lotului

Se efectuează o cuantificare a substanței active pe fiecare lot pentru a se demonstra că fiecare lot prezintă titrul sau potența adecvată pentru asigurarea eficacității și a siguranței ei.

(9) Identificarea și analiza adjuvanților

Cantitatea și natura adjuvantului și a componentelor acestuia se verifică pe produsul finit, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.

(10) Identificarea și analiza componentelor excipienților

În măsura în care este necesar, excipientul sau excipienții fac obiectul cel puțin al unor teste de identificare.

Pentru agenții de conservare, este obligatoriu un test al limitei superioare și al celei inferioare. Un test al limitei superioare este obligatoriu pentru orice altă componentă a excipienților susceptibilă de a cauza o reacție adversă.

(11) Testul de sterilitate și puritate

În cazul produselor administrate parenteral, se demonstrează absența contaminării cu agenți externi (bacterii, micoplasme, ciuperci și endotoxine bacteriene, dacă este relevant), în conformitate cu Farmacopeea Europeană. În privința produselor nelichide, neadministrare parenteral, se poate accepta, în cazurile justificate în mod adecvat, conformitatea cu o limită maximă de biosarcină în locul testului de sterilitate.

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

(12) Umiditatea reziduală

Pentru fiecare lot de produs liofilizat se testează umiditatea reziduală.

(13) Volumul de umplere

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

IIIb.2F. Uniformitatea loturilor

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

IIIb.2G. Testele de stabilitate

- (1) Testele de stabilitate cuprind stabilitatea substanței active și a produsului finit, inclusiv a solventului sau a solvenților, dacă este relevant.
- (2) Se furnizează o descriere a testelor efectuate pentru demonstrarea termenului de valabilitate, a condițiilor de depozitare recomandate și a specificațiilor la expirarea termenului de valabilitate propus pentru substanța activă și pentru produsul finit. Respectiv testele trebuie să fie întotdeauna studii în timp real.

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

- (3) Testele de stabilitate pe produsul finit se realizează pe cel puțin trei loturi reprezentative obținute în conformitate cu procesul de producție descris și pe produsele păstrate în recipientul sau recipientele finale; respectivele teste includ teste de stabilitate biologică și fizico-chimică efectuate la intervale regulate, pentru produsul finit, până la trei luni după expirarea termenului de valabilitate susținut.
- (4) Concluziile trebuie să conțină rezultatele analizelor, care justifică termenul de valabilitate propus în toate condițiile de depozitare propuse. Rezultatele obținute în timpul studiului de stabilitate se iau în considerare la definirea specificațiilor corespunzătoare pentru formulare și eliberare, pentru a se asigura conformitatea produsului cu termenul de valabilitate susținut.
- (5) În cazul produselor administrate în hrana animalelor, se furnizează și informațiile necesare cu privire la termenul de valabilitate al produsului medicinal, în diferite etape ale amestecului, când el este amestecat în conformitate cu instrucțiunile recomandate.
- (6) Dacă un produs finit trebuie reconstituit înaintea administrării sau dacă este administrat în apa de băut, sunt necesare detalii cu privire la termenul de valabilitate propus al produsului medicinal reconstituit. Se furnizează date în sprijinul termenului de valabilitate propus al produsului medicinal reconstituit.
- (7) Datele privind stabilitatea obținute în cazul produselor combinate se pot utiliza atunci când sunt justificate în mod adecvat pentru produsele derivate care conțin una sau mai multe componente identice.
- (8) În cazul recipientelor cu doze multiple, se prezintă date privind stabilitatea, dacă acestea sunt relevante, pentru a se justifica termenul de valabilitate al medicamentului după prima străpungere sau deschidere, și se definește o specificație pentru termenul de valabilitate al recipientelor aflate în uz.
- (9) Se demonstrează eficacitatea oricărui sistem de conservare.
- (10) Pot să fie suficiente informațiile privind eficacitatea conservanților în alte produse medicinale veterinare imunologice similare care provin de la același producător.
- (11) Dacă substanțele active sunt depozitate, condițiile și durata de depozitare se definesc pe baza datelor privind stabilitatea. Respectiv datele pot fi obținute fie prin testarea substanțelor active înseși, fie prin testarea adecvată a produsului finit.

IIIb.2H. Alte informații

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

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

IIIb.3A. Cerințe generale

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

Se pot accepta studii care nu au fost realizate în conformitate cu BPL, în cazul studiilor efectuate pe specii diferite de speciile-țintă, precum și studii care evaluează proprietățile imunologice, biologice sau genetice ale tulpinilor de vaccin, în condiții controlate în mod adecvat. Alte abateri trebuie justificate.

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

folosi scenariul cel mai pesimist, dacă acesta este justificat din punct de vedere științific.

- (10) În cazul produselor medicinale veterinare imunologice care constau în organisme vii, cerințele speciale sunt incluse în partea B.6.
- (11) Datele și documentele care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare se transmit în conformitate cu cerințele privind studiile preclinice și trialurile clinice descrise în partea IIIb.4B punctul 4 și în partea IIIb.4C punctul 3. .

IIIb.3B. Studiile preclinice

(1) Siguranța administrării unei doze unice

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

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

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

(2) Siguranța administrării unei supradoze unice

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

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

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

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

(3) Siguranța administrării repetate a unei doze unice

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

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

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

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

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

(4) Examinarea performanței reproductive

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

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

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

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

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

(5) Examinarea funcțiilor imunologice

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

(6) Cerințe speciale pentru vaccinurile vii

(6)(1) Răspândirea tulpinii vaccinale

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

(6)(2) Diseminarea în animalul vaccinat

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

(6)(3) Creșterea virulenței

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

(6)(4) Proprietățile biologice ale tulpinii vaccinale

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

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

(6)(5) Recombinarea sau rearanjarea genomică a tulpinilor

Se evaluează probabilitatea recombinării sau a rearanjării genomice cu tulpina din teren sau cu alte tulpini și se analizează consecințele unor astfel de evenimente.

(7) Siguranța utilizatorului

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

Siguranța utilizatorului se abordează în conformitate cu ghidurile relevante publicate de agenție.

(8) Interacțiuni

În cazul în care în rezumatul caracteristicilor produsului figurează o declarație de compatibilitate cu alte produse medicinale veterinare, se examinează siguranța asocierii cu acestea. Se descriu toate interacțiunile cunoscute cu alte produse medicinale veterinare.

IIIb.3C. Trialuri clinice

Exceptând situațiile deosebite care necesită justificare, rezultatele studiilor preclinice se completează cu date obținute în urma trialurilor clinice, fiind utilizate loturi reprezentative pentru procesul de fabricație descris în cererea de acordare a autorizației de

comercializare. Atât siguranța, cât și eficacitatea se pot investiga în cadrul aceluiași trialuri clinice.

IIIb.3D. Evaluarea riscurilor pentru mediu

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

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

- (1) În cazul produselor medicinale veterinare care conțin organisme modificate genetic (OMG) sau care constau în astfel de organisme, la cerere se anexează și documentele prevăzute la articolul 2 și în partea C din Directiva 2001/18/CE și în ghidurile specifice care abordează OMG-urile.
- (2) Efectele adverse potențiale asupra sănătății umane și asupra mediului, care se pot produce prin transferul de gene de la OMG-uri la alte organisme sau care pot rezulta din modificări genetice, se evaluează cu precizie pentru fiecare caz în parte. O astfel

de evaluare a riscurilor pentru mediu are ca obiectiv identificarea și evaluarea efectelor adverse potențiale directe și indirecte, imediate sau târzii ale OMG-urilor asupra sănătății umane și asupra mediului (inclusiv asupra plantelor și animalelor) și se efectuează în conformitate cu principiile din anexa II la Directiva 2001/18/CE.

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

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

IIIb.4. PARTEA 4: Documentația privind eficacitatea (studii preclinice și trial sau trialuri clinice)

IIIb.4A. Cerințe generale

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

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

Exceptând situațiile deosebite care necesită justificare, rezultatele studiilor preclinice se completează cu date obținute în urma trialurilor clinice, fiind utilizate loturi reprezentative

pentru procesul de fabricație descris în cererea de acordare a autorizației de comercializare. Atât siguranța, cât și eficacitatea se pot investiga în cadrul aceluiași trialuri clinice.

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

IIIb.4B. Studiile preclinice

- (1) În principiu, eficacitatea se demonstrează în condiții de laborator bine controlate, printr-un test de provocare după administrarea produsului medicinal veterinar imunologic la animalul-țintă, în condițiile recomandate de utilizare. În măsura posibilităților, condițiile în care este efectuat testul de provocare trebuie să reflecte condițiile naturale ale infectării. Se furnizează detalii privind tulpina utilizată pentru testul de provocare, precum și privind relevanța acesteia.
- (2) În cazul vaccinurilor vii, produsul utilizat pentru testarea eficacității este preluat dintr-un lot sau din loturi cu titru sau potență minime. În cazul altor produse, se

utilizează un produs din loturile care au conținutul activ minim sau potența minimă preconizate la finalul termenului de valabilitate, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.

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

IIIb.4C. Trialuri clinice

- (1) Exceptând situațiile deosebite care necesită justificare, rezultatele studiilor preclinice se completează cu date obținute în urma trialurilor în teren, fiind utilizate loturi

reprezentative pentru procesul de fabricație descris în cererea de acordare a autorizației de comercializare. Atât siguranța, cât și eficacitatea se pot investiga în cadrul aceluiași trial efectuat în teren.

- (2) Dacă studiile preclinice nu pot demonstra eficacitatea, poate fi acceptată realizarea exclusiv a trialurilor efectuate în teren.
- (3) Informațiile privind trialurile efectuate în teren trebuie să fie suficient de detaliate pentru a permite o apreciere obiectivă. Ele includ următoarele date:
 - (a) un rezumat;
 - (b) o declarație de conformitate cu bunele practici clinice;
 - (c) numele, adresa, funcția și calificările expertului responsabil;
 - (d) locul și data administrării, codul de identificare care poate fi asociat numelui și adresei proprietarului animalului sau al animalelor;
 - (e) detalii privind protocolul trialului, care cuprinde o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate, detalii privind, de exemplu, calea și metoda de administrare, programul de administrare, doza, categoriile de animale, durata observării, răspunsul serologic și alte investigații efectuate pe animale după administrare;
 - (f) în cazul animalelor de control, dacă acestora li s-a administrat placebo, li s-a administrat un produs concurent sau nu li s-a administrat niciun tratament;
 - (g) identificarea animalelor tratate și de control (colectivă sau individuală, după caz), cum ar fi în funcție de specie, rasă, vârstă, greutate, sex, stare fiziologică;
 - (h) o scurtă descriere a metodei de creștere și hrănire, precizându-se natura și cantitatea tuturor aditivilor din hrana animalelor;
 - (i) toate informațiile referitoare la observații, performanțe și rezultate (cu valori medii și abateri standard); când se realizează teste și măsurători pe animale separate, se indică date individuale;
 - (j) o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare, precum și a variabilității datelor;
 - (k) toate observațiile și rezultatele trialurilor, indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nefavorabile, indicându-se integral observațiile și rezultatele testelor obiective de activitate necesare pentru evaluarea produsului; se specifică tehnicile utilizate și se explică semnificația eventualelor discrepante dintre rezultate;
 - (l) efectele asupra performanței animalelor;
 - (m) numărul de animale retrase prematur din trialuri și motivele acestei retrageri;
 - (n) natura, frecvența și durata reacțiilor adverse observate;
 - (o) apariția și evoluția eventualelor boli intercurrente;
 - (p) toate detaliile privind produsele medicinale veterinare (altele decât produsul care face obiectul studiului) care au fost administrate fie înainte de produsul testat sau odată cu acesta, fie pe parcursul perioadei de observare; detalii privind interacțiunile observate;
 - (q) alte eventuale observații și abateri de la protocol și impactul posibil asupra rezultatelor;

- (r) o analiză obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului medicinal.

SECȚIUNEA IV

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

IV.1. Cererile vizând produse medicinale veterinare generice

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

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

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

- (a) motivele pentru care se declară bioechivalența;
- (b) un sumar al impurităților prezente în loturile de substanță sau de substanțe active, precum și al impurităților din produsul medicinal finit (și, după caz, al produselor de degradare rezultate în timpul depozitării) alături de o evaluare a respectivelor impurități;
- (c) o evaluare a studiilor de bioechivalență sau alte informații care pot confirma bioechivalența declarată, în conformitate cu ghidul relevant publicat de agenție;
- (d) eventuale date suplimentare care demonstrează echivalența proprietăților de siguranță și eficacitate ale diferitelor săruri, esterii sau derivați ai unei substanțe active autorizate;
- (e) o revizuire a evaluării riscurilor pentru siguranța utilizatorului, cu accent pe diferențele dintre produsele medicinale veterinare generice și cele de referință (de exemplu, excipienții din compoziție);
- (f) o revizuire a evaluării riscurilor pentru mediu, dacă este relevant.

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

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

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

dovezi din care să reiasă că eliminarea reziduurilor de la locul de administrare este echivalentă sau diferită care pot fi susținute de studii adecvate privind eliminarea reziduurilor;

- (a) dovezi din care să reiasă toleranța la locul de administrare, care pot fi susținute de studii adecvate privind toleranța animalului-țintă.

IV.2. Cererile vizând produse medicinale veterinare hibride

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

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

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

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

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

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

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

IV.3. Cererile vizând produse medicinale veterinare în combinație

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

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

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

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

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

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

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

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

IV.4. Cererile bazate pe consimțământul informat

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

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

IV.5. Cererile bazate pe date bibliografice

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

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

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

IV.5.3.1. Factorii care trebuie luați în considerare pentru a stabili utilizarea consacrată în domeniul veterinar a constituenților produselor medicinale veterinare sunt următorii:

- (a) perioada în care s-a utilizat cu regularitate o substanță activă la speciile-țintă pe baza căii de administrare și a posologiei propuse;
- (b) aspectele cantitative ale utilizării substanței sau substanțelor active, luându-se în considerare măsura în care substanța sau substanțele au fost utilizate în practică și gradul de utilizare pe criterii geografice;
- (c) gradul de interes științific față de utilizarea substanței sau substanțelor active (reflectat în literatura științifică de specialitate publicată);
- (d) coerența evaluărilor științifice.

IV.5.3.2. Este posibil să fie necesare perioade diferite de timp pentru stabilirea „utilizării consacrate” pentru diferite substanțe active. În orice caz, perioada necesară pentru stabilirea „utilizării consacrate” a constituentului unui produs medicinal nu poate fi mai mică de zece ani începând de la data primei utilizări sistematice și documentate a substanței în cauză ca produs medicinal veterinar în Uniune.

IV.5.3.3. Utilizarea în domeniul veterinar nu înseamnă exclusiv utilizarea ca produs medicinal veterinar autorizat. Utilizare consacrată în domeniul veterinar se referă la utilizarea la specii-țintă într-un scop terapeutic specific.

IV.5.3.4. Dacă o substanță cu o utilizare consacrată este propusă pentru indicații terapeutice complet noi, nu este posibil să se facă referire doar la o utilizare consacrată în domeniul veterinar. Se furnizează date suplimentare privind noua indicație terapeutică, împreună cu teste adecvate privind siguranța și reziduurile, precum și date preclinice și clinice și, în acest caz, nu se pot transmite cereri întemeiate pe articolul 21.

IV.5.3.5. Documentația publicată care este furnizată de solicitant trebuie să se afle gratuit la dispoziția publicului și să fi fost publicată de o sursă de încredere, de preferință validată de comunitatea științifică.

IV.5.3.6. Documentația trebuie să conțină suficiente detalii pentru a permite o evaluare independentă.

IV.5.3.7. Documentația trebuie să acopere toate aspectele privind evaluarea siguranței și/sau a eficacității produsului pentru indicația propusă la specia sau speciile-țintă în cazul utilizării căii de administrare și a posologiei propuse. Ea trebuie să cuprindă o imagine de ansamblu a literaturii de specialitate relevante sau să facă trimitere la aceasta, luând în considerare studiile realizate înainte și după comercializare, precum și literatura științifică publicată referitoare la experimentele realizate sub forma unor studii epidemiologice și, în special, a unor studii epidemiologice comparative.

IV.5.3.8. Se comunică toată documentația, atât cea favorabilă, cât și cea nefavorabilă. În ceea ce privește dispozițiile referitoare la utilizarea veterinară consacrată, este în special necesar să se clarifice faptul că și referirile bibliografice la alte surse de dovezi (studii realizate după comercializare, studii epidemiologice etc.), nu doar datele referitoare la teste și trialuri, pot servi ca dovadă valabilă a siguranței și eficacității unui produs, în cazul în care solicitantul explică și justifică într-un mod satisfăcător utilizarea respectivelor surse de dovezi.

IV.5.3.9. Rapoartele de evaluare publice sau rezumatele întocmite în urma unei cereri de acces public la informații de interes public nu pot fi considerate surse suficiente de informații, cu excepția raportului de evaluare publicat de către agenție în urma evaluării unei cereri de

stabilire a limitelor maxime ale reziduurilor, care poate fi folosit într-o manieră corespunzătoare ca documentație, în special pentru testele vizând siguranța.

IV.5.3.10. Trebuie să se acorde o atenție deosebită informațiilor care lipsesc și să se justifice de ce se poate demonstra un nivel acceptabil de siguranță și/sau eficacitate, deși lipsesc anumite informații.

IV.5.3.11. Rapoartele critice ale experților referitoare la siguranță și eficacitate trebuie să explice relevanța datelor prezentate, care se referă la un produs diferit de produsul destinat comercializării. Trebuie să se stabilească dacă produsul studiat în bibliografie poate fi considerat asociat în mod satisfăcător sau științific cu produsul pentru care s-a solicitat autorizația de comercializare, în pofida diferențelor existente.

IV.5.3.12. Experiența înregistrată după comercializare în cazul altor produse care conțin aceiași constituenți are o importanță deosebită, iar solicitantul trebuie să acorde o atenție specială acestui subiect.

IV.6. Cererile pentru piețe limitate

IV.6.1. O autorizație de comercializare poate fi acordată pentru o piață limitată în absența unor date cuprinzătoare privind siguranța și/sau eficacitatea atunci când, astfel cum se prevede la articolul 23, solicitantul demonstrează că produsul este destinat utilizării pe o piață limitată și că beneficiul disponibilității noului produs depășește riscul asociat cu omiterea unora dintre datele de siguranță sau eficacitate prevăzute în prezenta anexă.

IV.6.2. Pentru astfel de cereri, solicitantul prezintă părțile 1 și 2 descrise în prezenta anexă.

IV.6.3. Pentru părțile 3 și 4, se pot omite unele dintre datele în materie de siguranță sau de eficacitate prevăzute în prezenta anexă. În ceea ce privește amplexarea datelor de siguranță și eficacitate care pot fi omise, se ține cont de ghidul relevant publicat de agenție.

IV.7. Cererile vizând circumstanțe excepționale

IV.7.1. În circumstanțe excepționale legate de sănătatea animală sau de sănătatea publică, pentru un produs medicinal veterinar se poate acorda o autorizație de comercializare în temeiul articolului 25, sub rezerva anumitor obligații, condiții și/sau restricții specifice.

IV.7.2. Pentru astfel de cereri, solicitantul trebuie să prezinte partea 1, astfel cum este descrisă în prezenta anexă, împreună cu o justificare a motivului pentru care beneficiul generat de disponibilitatea imediată pe piață a produsului medicinal veterinar în cauză depășește riscul inherent faptului că nu au fost furnizate anumite documente privind calitatea, siguranța sau eficacitatea.

IV.7.3. Pentru părțile 2, 3 și 4, se pot omite unele dintre datele de calitate, siguranță sau eficacitate prevăzute în prezenta anexă dacă solicitantul justifică faptul că datele respective nu pot fi furnizate la momentul transmiterii. Pentru identificarea cerințelor esențiale aplicabile tuturor cererilor se ține cont de ghidul relevant publicat de agenție.

IV.7.4. În cadrul condițiilor pentru eliberarea autorizației de comercializare se poate prevedea efectuarea de studii după autorizare; astfel de studii se concep, se efectuează, se analizează și se prezintă în conformitate cu principiile generale pentru testele de calitate, siguranță și eficacitate stabilite în prezenta anexă și cu ghidurile relevante, aplicabile în aspectele care urmează să fie abordate în studiu.

SECȚIUNEA V

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

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

V.1. Produsele medicinale veterinare reprezentând terapii noi

V.1.1 Cerințe generale

V.1.1.1. În funcție de substanța activă și de modul de acțiune, un produs medicinal veterinar reprezentând o terapie nouă se poate încadra în oricare dintre cele trei categorii de produse:

- (a) produse medicinale veterinare, altele decât produsele medicinale veterinare biologice;
- (b) produse medicinale veterinare biologice, altele decât produsele medicinale veterinare imunologice;
- (c) produse medicinale veterinare imunologice.

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

V.1.1.3. Procesele de fabricație a produselor medicinale veterinare reprezentând terapii noi trebuie să respecte principiile bunelor practici de fabricație (BPF) adaptate, după caz, pentru a reflecta natura specifică a respectivelor produse. Se elaborează ghiduri specifice produselor medicinale veterinare reprezentând terapii noi, pentru a se reflecta în mod corespunzător natura deosebită a procesului lor de fabricație.

V.1.1.4. În funcție de natura specifică a unui produs reprezentând o terapie nouă, utilizarea produsului poate fi asociată cu riscuri specifice. Respectivele riscuri sunt identificate cu ajutorul unei metodologii de determinare a profilului de risc, prin care se identifică riscurile inerente produsului specific și factorii de risc care contribuie la respectivele riscuri. În acest context, riscurile ar fi toate efectele nefavorabile potențiale care ar putea fi atribuite utilizării produsului reprezentând o terapie nouă și care sunt de interes pentru populația-țintă și/sau utilizator, consumator și/sau mediu. Analiza riscurilor poate acoperi întregul proces de dezvoltare. Printre factorii de risc care pot fi luați în considerare se numără originea materialului de start (celule etc.), modul de acțiune la animale (proliferarea, inițierea unui răspuns imun, permanența în corp etc.), nivelul de manipulare celulară (de exemplu, procesul de fabricație), combinarea substanței active cu molecule bioactive sau cu materiale structurale, gradul de competență de replicare a virusurilor sau microorganismelor utilizate *in vivo*, nivelul de integrare a secvențelor de acizi nucleici sau a genelor în genom, funcționalitatea pe termen lung, riscul de oncogenitate, efectele nespecifice și modul de administrare sau utilizare.

V.1.1.5. Pe baza evaluării informațiilor privind riscurile identificate și factorii de risc identificați, se stabilește un profil specific al fiecărui risc individual asociat unui anumit produs, iar acest profil se poate utiliza pentru a se determina și a se justifica modul în care

setul de date furnizat oferă asigurările necesare privind calitatea, siguranța și eficacitatea și este adecvat pentru fundamentarea unei cereri de acordare a unei autorizații de comercializare, în special pentru aspectele produselor reprezentând terapii noi care depășesc stadiul cunoștințelor actuale.

V.1.1.6. Pentru a remedia deficitul de date sau incertitudinile la momentul autorizării produsului, se poate lua în considerare, de la caz la caz, punerea în aplicare a unor măsuri sau efectuarea unor studii după autorizare. Pentru detectarea semnelor timpurii sau târzii ale unor reacții adverse, pentru prevenirea consecințelor clinice ale acestor reacții și pentru asigurarea unui tratament în timp util și pentru obținerea de informații cu privire la siguranța și eficacitatea pe termen lung a produselor medicinale veterinare reprezentând terapii noi, măsurile avute în vedere pentru asigurarea unei astfel de monitorizări se detaliază într-un plan de gestionare a riscurilor.

V.1.1.7. Pentru orice produs reprezentând o terapie nouă, în special pentru cele considerate aparținând unui domeniu emergent al medicinei veterinare, se recomandă solicitarea de consiliere din partea agenției în timp util, înainte de depunerea dosarului autorizației de comercializare, pentru a clasifica produsul, pentru a determina structura aplicabilă dosarului și pentru a primi informații relevante despre setul de date suplimentare care ar putea fi necesare pentru fundamentarea calității, a siguranței și a eficacității.

V.1.2. Cerințe în materie de calitate

V.1.2.1. În general, se prezintă descrierea compoziției, metoda de fabricație, uniformitatea producției, controalele materialelor de start, controalele aplicate pe parcursul procesului de fabricație, testarea produsului finit, inclusiv punerea în aplicare a unui test de activitate sau cuantificarea substanței active și datele de stabilitate.

V.1.2.2. Cerințele în materie de date privind fabricarea și testarea produselor medicinale veterinare reprezentând terapii noi de origine biologică și clasificate ca produs biologic sau ca produs imunologic trebuie să fie în general conforme cu cele pentru produsele medicinale biologice sau imunologice (astfel cum sunt descrise în secțiunea III a prezentei anexe), inclusiv necesitatea unui test de potență relevant. Pot exista cazuri în care sunt aplicabile cerințe suplimentare, de exemplu, în cazul celulelor și al produselor genice vectoriale.

V.1.2.3. În cazul produselor medicinale veterinare reprezentând terapii noi construite prin sinteză chimică, sunt aplicabile, în general, cerințele privind datele pentru produsele medicinale veterinare, altele decât produsele biologice (astfel cum sunt descrise în secțiunea II a prezentei anexe). Pot exista cazuri în care sunt aplicabile cerințe suplimentare, de exemplu, un test de potență relevant.

V.1.3. Cerințe în materie de siguranță

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

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

iau în considerare animalele de companie și animalele de la care se obțin produse alimentare (consumul uman de produse care conțin organisme modificate genetic).

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

V.1.4. Cerințe în materie de eficacitate

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

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

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

V.1.5.1. Principii

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

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

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

V.1.5.2. Produse medicinale veterinare reprezentând terapie genică

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

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

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

pentru anumite țesuturi și tipuri de celule, dependența de ciclul celular a microorganismului sau virusului, patogenitatea și caracteristicile tulpinii parentale;

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

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

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

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

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

- (a) se furnizează informații de sinteză privind obținerea și testarea țesutului și celulelor animale utilizate ca materiale de start. Dacă se utilizează celule sau țesuturi nesănătoase ca materiale de start, utilizarea lor trebuie justificată;
- (b) potențiala variabilitate introdusă prin țesuturile și celulele animale trebuie abordată ca parte a validării procesului de fabricație, a caracterizării substanței active și a produsului finit, a dezvoltării de analize, a stabilirii specificațiilor și stabilității;

- (c) pentru modificarea genetică a celulelor, se aplică cerințele tehnice specificate în cazul produselor reprezentând terapie genică;
- (d) se furnizează informații relevante cu privire la caracterizarea populației de celule sau a combinației de celule sub aspectul identității, al purității (de exemplu, agenți externi și contaminanți celulari), al viabilității, al potenței, al cariotipologiei, al oncogenității și al conformității cu utilizarea medicală preconizată. Trebuie să se demonstreze stabilitatea genetică a celulelor;
- (e) se investighează impactul și interacțiunile oricăror componente susceptibile de a interacționa (direct sau ca urmare a degradării sau a metabolismului) cu substanțele active;
- (f) În cazul în care o structură tridimensională face parte din funcția prevăzută, starea de diferențiere, organizarea structurală și funcțională a celulelor și, dacă este cazul, matricea extracelulară generată trebuie incluse în caracterizarea respectivelor produse pe bază de celule.

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

V.1.5.4.1. Bacteriofagii sunt virusuri a căror proliferare depinde de gazdele bacteriene și care acționează extrem de specializat asupra anumitor tulpini bacteriene. Fagoterapia poate fi utilizată, de exemplu, ca alternativă la tratamentul cu antibiotice. În general, bacteriofagii constau într-un genom format din ADN sau ARN monocatenar sau dublu catenar și încapsulat de o capsidă proteică. Datorită diversității țintelor prevăzute pentru tratament și a specificității bacteriofagilor, va fi necesar ca tulpina de bacteriofag adecvată împotriva tulpinii bacteriene care cauzează boala să fie aleasă în fiecare caz în parte pentru focarul epidemic de boală individual.

V.1.5.4.2 Calitatea și cantitatea bacteriofagilor care urmează să fie utilizați în produsul finit sunt în mod normal variabile. Prin urmare, o compoziție calitativă și cantitativă fixă a bacteriofagilor nu va fi ceva comun, deoarece fagii trebuie să fie adaptați în mod continuu. Conform acestui principiu, trebuie stabilit și menținut un stoc de tulpini de bacteriofagi (comparabil cu o abordare pentru tulpini multiple).

V.1.5.4.3. Este de preferat ca bacteriofagii și bacteriile gazdă/băncile de celule matcă pentru fabricație să fie produse pe baza unui sistem de tulpină matcă. Se furnizează confirmarea că bacteriofagul utilizat are efect litic.

V.1.5.4.4. Se demonstrează în cazul tuturor tulpinilor matcă absența genei sau a genelor de rezistență și absența genelor care codifică factorii de virulență.

V.1.5.4.5. Indicația se referă la tratamentul profilactic, metafilactic și/sau terapeutic al uneia sau al mai multor infecții sau boli infecțioase specifice. Eficacitatea tratamentului este legată de activitatea litică a fagilor care conferă activitate bactericidă respectivelor bacteriofagi cu specificitate pentru tulpina bacteriană în cauză.

V.1.5.4.6. Pentru fagii modificați genetic, se descrie modificarea genetică.

V.1.5.5. Produs medicinal veterinar pe bază de nanotehnologii

V.1.5.5.1. Nanotehnologiile sunt văzute în primul rând ca o tehnologie de generare a vehiculelor pentru substanțe sintetizate chimic, dar ele pot genera și vehicule pentru substanțe biologice. Utilizarea nanoparticulelor poate fi o modalitate de a controla distribuția substanțelor cu solubilitate redusă sau a compușilor toxici.

V.1.5.5.2. „Nanotehnologia” corespunde proiectării, caracterizării și producției de nanomateriale prin controlul formei și dimensiunii la nanoscară (până la aproximativ 100 nm).

V.1.5.5.3. „Nanoparticulele” sunt considerate ca având două sau mai multe dimensiuni la nanoscară.

V.1.5.5.4. În domeniul veterinar, nanoparticulele pentru sistemele de distribuție a medicamentelor sunt relevante ca „produse pe bază de nanotehnologii”: nanoparticulele sunt conjugate cu diverse substanțe pentru a modifica proprietățile farmacocinetice și/sau farmacodinamice. Medicamentele pe bază de mRNA sunt mai degrabă încapsulate în sistemele de distribuție pe bază de nanoparticule.

V.1.5.5.5. În plus față de cerințele privind datele în materie de calitate prevăzute în secțiunile II sau III, se aplică următoarele cerințe:

- (a) se determină distribuția granulometrică a particulelor;
- (b) se utilizează un test *in vitro* adecvat pentru funcția lor și capacitatea de distribuție posibilă (dacă se utilizează ca sistem de distribuție a medicamentelor).

V.1.5.5.6. În ceea ce privește siguranța, tipul de pericole rezultate din utilizarea nanoparticulelor pentru distribuția medicamentelor poate depăși pericolele convenționale induse de substanțele chimice din matricele clasice de distribuție. Prin urmare, trebuie luate în considerare următoarele aspecte în ceea ce privește siguranța:

- (a) Nanoparticulele pentru distribuția medicamentelor ar putea influența toxicitatea medicamentului. Toxicitatea substanței active este esențială pentru produs, dar trebuie luată în considerare și toxicitatea nanoparticulelor pentru distribuția medicamentului, deoarece acestea pot induce riscuri specifice (aglomerate, citotoxicitate), pot propaga impurități prin adsorbție, pot genera materiale toxice prin degradare sau solubilizare sau pot fi transferate prin bariera fiziologică (membrana hematoencefalică, membrana fetoplacentară, membrana celulară și membrana nucleară etc.). În acest context:
 - (i) când sunt traversate barierele fiziologice, se investighează impactul nanoparticulelor destinate distribuției medicamentelor asupra organului sau organelor corespunzătoare;
 - (ii) impactul aglomeratelor se investighează în diferitele organe-țintă, cu un accent special pe riscul de embolie în vasele sanguine mai mici;
 - (iii) problemele de siguranță ale nanoparticulelor destinate distribuției medicamentelor pot fi legate de un efect cumulativ, de un profil de degradare sau de persistența în organism, cu efecte negative asupra funcțiilor organelor-țintă;
 - (iv) ar putea fi percepute probleme de siguranță și la nivel celular. Este posibil ca celulele să nu poată elimina întotdeauna nanoparticulele transportate prin membrana celulară, ceea ce conduce la citotoxicitate, în special prin inducerea unui stres oxidativ. Testele toxicologice care urmează să fie puse în aplicare trebuie să permită evaluarea acestei citotoxicități și a aspectelor conexe, cum ar fi generarea de radicali liberi toxici și biopersistența.
- (b) Profilul toxicologic al substanțelor active conținute în nanoparticulele destinate distribuției medicamentelor poate diferi deoarece ele pot fi distribuite diferit în diverse organe interne (solubilitate diferită în matricile biologice) sau deoarece pot traversa în mod neașteptat diverse bariere biologice din corp, precum bariera hematoencefalică.
- (c) Efectele secundare asociate substanțelor active pot fi exacerbate atunci când substanțele respective sunt administrate cu ajutorul nanoparticulelor.

- (d) În cazul nanomedicamentelor s-au identificat deja probleme de imunosiguranță, cum ar fi imunotoxicitatea (deteriorarea directă a celulelor sistemului imunitar), imunostimularea, imunosupresia și imunomodularea (cum ar fi activarea complementului, inflamația, activarea imunității înăscute sau dobândite).
- (e) Se ia în considerare capacitatea nanoparticulelor de a determina reacții inflamatorii sau alergice. Capacitatea de a pătrunde în fluxul sanguin și de a induce reacții inflamatorii poate conduce la coagulare intravasculară diseminată sau la fibrinoliză, cu urmări suplimentare, cum ar fi tromboza. Prin urmare, trebuie verificată hemocompatibilitatea nanoparticulelor.

V.1.5.6. Produse reprezentând terapie cu ARN antisens și ARN de interferență

V.1.5.6.1. Produsele reprezentând terapie antisens și terapie de interferență pot fi generate prin sinteză sau prin tehnici recombinante.

V.1.5.6.2. ARN-ul antisens este un ARN monocatenar complementar unui ARN mesager care codifică proteina cu care se hibridizează și, prin urmare, blochează traducerea sa în proteină.

V.1.5.6.3. Interferența ARN este un proces biologic în care moleculele de ARN inhibă expresia sau traducerea genelor, prin neutralizarea moleculelor de mRNA vizate.

V.1.5.6.4. În plus față de cerințele privind datele prevăzute în secțiunile II sau III, se aplică următoarele cerințe:

- (a) este necesar să se determine cantitatea minimă de segmente de ARN per volum, în cadrul testelor de control ale produsului finit, și să se confirme că segmentele de ARN prezintă secvența corectă;
- (b) pentru anumite produse pe bază de terapie antisens care intră sub incidența secțiunii II din prezenta anexă poate fi necesar un biotest funcțional pentru testarea eliberării lor;
- (c) studiile de stabilitate trebuie să cuprindă un test de monitorizare a ratei de degradare a segmentelor de ARN în timp;
- (d) în cazul produselor reprezentând terapie antisens cu ARN, se abordează posibilele efecte nocive cauzate de legarea vizată sau nevizată, precum și posibilele efecte nocive non-antisens cauzate, de exemplu, de acumulare, răspunsuri proinflamatorii și legarea aptamerilor;
- (e) în cazul produselor reprezentând terapie cu ARN de interferență se abordează posibilele efecte nocive ale interferenței nevizate (ca urmare a catenei ARN pozitive), precum și posibilitatea traversării barierei hematoencefalice și a cauzării de afecțiuni ale sistemului nervos central;
- (f) în cazul produselor reprezentând terapie cu ARN antisens și ARN de interferență destinate terapiei genice se iau în considerare cerințele pentru un produs medicinal veterinar reprezentând terapie genică.

V.2. Dosarul standard al unui antigen vaccinal

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

V.2.1. Principii

V.2.1.1. În sensul prezentei anexe, un dosar standard pentru un antigen vaccinal înseamnă o secțiune autonomă a unui dosar de cerere de acordare a unei autorizații de comercializare pentru un vaccin, care cuprinde toate informațiile calitative relevante cu privire la fiecare

dintre substanțele active care fac parte din produsul medicinal veterinar. Partea autonomă poate fi comună unuia sau mai multor vaccinuri monovalente și/sau polivalente prezentate de același solicitant sau deținător de autorizație de comercializare.

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

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

V.2.2. Conținut

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

V.2.2.1. Rezumatul dosarului (partea 1)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V.2.2.5. Testele de control efectuate în cursul procesului de fabricație (partea 2.D)

Cerințele standard descrise în secțiunea IIIb.2D se aplică testelor din cadrul controalelor de producție efectuate în timpul fabricării substanței active, inclusiv validărilor testelor esențiale de control și, dacă este relevant, oricărei depozitări intermediare propuse (înainte de amestec).

V.2.2.6. Uniformitatea loturilor (partea 2.F)

Pentru demonstrarea uniformității în fabricarea antigenului se aplică cerințele standard descrise în secțiunea IIIb.2F.

V.2.2.7. Stabilitatea (partea 2.G)

Pentru demonstrarea stabilității antigenului și, dacă este relevant, a oricărei depozitări intermediare se aplică cerințele standard descrise în secțiunea IIIb.2G.

V.2.3. Evaluarea și certificarea

V.2.3.1. Pentru vaccinurile care conțin unul sau mai mulți antigeni vaccinali noi pentru care nu există încă un dosar standard al unui antigen vaccinal, solicitantul trebuie să prezinte agenției un dosar complet de cerere de acordare a unei autorizații comercializare, care să includă toate dosarele standard ale unui antigen vaccinal corespunzătoare fiecărui antigen vaccinal pentru care se utilizează un dosar standard al unui antigen vaccinal. Evaluarea științifică și tehnică a fiecărui dosar standard al unui antigen vaccinal se efectuează de către agenție. O evaluare pozitivă conduce la eliberarea unui certificat de conformitate cu legislația Uniunii pentru fiecare dosar standard al unui antigen vaccinal, care este însoțit de raportul de evaluare. Certificatul emis este valabil pe întregul teritoriu al Uniunii.

V.2.3.2. Partea V.2.3.1 se aplică, de asemenea, fiecărui vaccin care constă într-o combinație nouă de antigeni vaccinali, indiferent dacă unul sau mai mulți dintre acești antigeni vaccinali fac parte sau nu din vaccinurile deja autorizate în Uniune.

V.2.3.3. Modificările aduse conținutului unui dosar standard al unui antigen vaccinal pentru un vaccin autorizat în Uniune fac obiectul unei evaluări științifice și tehnice efectuate de către agenție. În cazul unei evaluări pozitive, agenția emite un certificat de conformitate cu legislația Uniunii pentru dosarul standard al antigenului vaccinal. Certificatul emis este valabil pe întregul teritoriu al Uniunii.

V.3. Dosarul pentru tulpini multiple

V.3.1. Pentru anumite produse medicinale veterinare imunologice și prin derogare de la dispozițiile din secțiunea IIIb partea 2, se introduce conceptul de utilizare a unui dosar pentru tulpini multiple.

V.3.2. Un dosar pentru tulpini multiple reprezintă un singur dosar care conține datele relevante pentru o singură evaluare științifică amănunțită a diferitelor opțiuni de tulpini/combinații de tulpini care să permită autorizarea vaccinurilor inactivate împotriva virusurilor sau a bacteriilor variabile antigenic pentru care este necesară modificarea rapidă sau frecventă a compoziției formulărilor de vaccin pentru a se asigura eficacitatea în ceea ce privește situația epidemiologică în teren. În funcție de situația epidemiologică în care se intenționează utilizarea vaccinului, ar putea fi selectate un număr de tulpini dintre cele incluse în dosar pentru formularea unui produs finit.

V.3.3. Fiecare dosar pentru tulpini multiple se aplică doar unei singure specii de virusuri, unui singur gen de bacterii sau unui singur vector pentru o anumită boală; amestecurile de diverse virusuri aparținând unor familii, genuri, specii diferite sau de bacterii aparținând unor familii sau genuri diferite nu pot fi aprobate în contextul unui dosar pentru tulpini multiple.

V.3.4. Pentru cererile noi de autorizații de comercializare cu dosare pentru tulpini multiple, în situația în care nu există încă un vaccin cu tulpini multiple autorizat pentru un anumit virus/bacterie/boală, eligibilitatea pentru abordarea prin intermediul unui dosar cu tulpini multiple trebuie confirmată de către agenție înainte de depunerea cererii.

V.3.5. Procedura de prezentare a dosarelor pentru tulpini multiple trebuie să respecte ghidul relevant publicat de agenție.

V.4. Tehnologia unei platforme de vaccinare

V.4.1. Principii

V.4.1.1. Tehnologia unei platforme de vaccinare este o colecție de tehnologii care au în comun utilizarea unui vehicul sau vector cu rol de „coloana vertebrală” care este modificat cu un antigen diferit sau un set de antigeni diferit pentru fiecare vaccin derivat din platformă. Sunt incluse următoarele, dar nu neapărat numai acestea: platforme pe bază de proteine (particule similare virusului), platforme de vaccin ADN, platforme bazate pe mRNA, repliconi (ARN autoreplicanți) și vaccinuri vectoriale virale și bacteriene.

V.4.1.2. Cererile de acordare a autorizațiilor de comercializare a produselor medicinale veterinare imunologice fabricate pe baza tehnologiilor unei platforme de vaccinare sunt considerate eligibile pentru un regim de cerințe reduse în materie de date. Este necesar un dosar complet pentru primul produs de la un producător bazat pe o anumită tehnologie a unei platforme pentru o anumită specie-țintă. În momentul depunerii primului dosar (complet) bazat pe tehnologia unei platforme, solicitantul poate trimite în paralel un „dosar standard al tehnologiei platformei” care cuprinde toate datele referitoare la platformă pentru care există o certitudine științifică rezonabilă care va rămâne neschimbată indiferent de antigenului sau antigenii/gena sau genele de interes care au fost adăugate în platformă. Natura datelor care trebuie incluse în dosarul standard al tehnologiei unei platforme va depinde de tipul platformei.

V.4.1.3. După certificarea unui dosar standard al tehnologiei unei platforme, certificatul poate fi utilizat pentru îndeplinirea cerințelor relevante în materie de date pentru cererile ulterioare de acordare a unei autorizații de comercializare bazate pe aceeași platformă și destinate aceleiași specii-țintă.

V.4.2. Evaluarea și certificarea

V.4.2.1. Procedura de prezentare a dosarelor standard pentru tehnologia unei platforme trebuie să respecte ghidul relevant publicat de agenție. Evaluarea științifică și tehnică a fiecărui dosar standard al tehnologiei unei platforme se efectuează de către agenție. O evaluare pozitivă conduce la eliberarea unui certificat de conformitate cu legislația Uniunii pentru fiecare dosar standard al tehnologiei unei platforme, care este însoțit de raportul de evaluare. Certificatul emis este valabil pe întregul teritoriu al Uniunii.

V.4.2.2. Modificările aduse conținutului unui dosar standard al tehnologiei unei platforme pentru un vaccin autorizat în Uniune fac obiectul unei evaluări științifice și tehnice efectuate de către agenție.

V.4.2.3. În cazul unei evaluări pozitive, agenția emite un certificat de conformitate cu legislația Uniunii pentru dosarul standard al tehnologiei platformei.

V.5. Produse medicinale veterinare homeopatice autorizate

V.5.1 Calitate (partea 2)

Prevederile secțiunii II.2. Partea 2 se aplică documentelor pentru autorizarea produselor medicinale veterinare homeopatice menționate la articolul 85 alineatul (2), cu următoarele modificări.

V.5.2 Terminologie

Denumirea în limba latină a materiei prime homeopatice descrise în dosarul aferent cererii de acordare a autorizației de comercializare trebuie să fie conformă cu denumirea în limba latină din Farmacopeea Europeană sau, în absența acesteia, dintr-o farmacopee oficială a unui stat membru. Dacă este relevant, se furnizează denumirea sau denumirile tradiționale utilizate în fiecare stat membru.

V.5.3 Controlul materialelor de start

Informațiile și documentele referitoare la materialele de start, adică la toate materialele utilizate, inclusiv materiile prime și produsele intermediare până la diluția finală destinată încorporării în produsul medicinal veterinar homeopatic finit, care însoțesc cererea, se completează cu date suplimentare referitoare la materia primă homeopatică.

Cerințele generale privind calitatea se aplică tuturor materialelor de start și materiilor prime, precum și etapelor intermediare ale procesului de fabricație până la diluția finală destinată încorporării în produsul homeopatic finit. În cazul prezenței unei componente toxice, se verifică dacă ea este prezentă în diluția finală, dacă este posibil. În cazul în care nu este posibil din cauza unui grad înalt de diluție, controlul componentei toxice se realizează, în mod normal, într-o etapă anterioară. Fiecare etapă a procesului de fabricație, de la utilizarea materialelor de start până la realizarea diluției finale destinate încorporării în produsul finit, se descrie amănunțit.

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

V.5.4 Testele de control pentru produsul medicinal finit

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

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

V.5.5 Testele de stabilitate

Stabilitatea produsului finit se demonstrează. În general, datele referitoare la stabilitatea materiilor prime homeopatice sunt transferabile diluțiilor/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.

V.5.6 Documentația privind siguranța (partea 3)

Dispozițiile din partea 3 se aplică produselor medicinale veterinare homeopatice menționate la articolul 4 alineatul (10) din prezentul regulament, împreună cu specificația următoare, fără a aduce atingere dispozițiilor Regulamentului (UE) nr. 37/2010 al Comisiei privind substanțele

active din punct de vedere farmacologic și clasificarea lor în funcție de limitele reziduale maxime din produsele alimentare de origine animală⁷.

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

⁷

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