

Aprobat în ședința Guvernului din _____ 2025

Decizia protocolară nr. _____/2025

Proiect

UE

PARLAMENTUL REPUBLICII MOLDOVA

L E G E

privind medicamentele de uz veterinar

Parlamentul adoptă prezenta lege ordinară.

Prezenta lege transpune în legislația națională:

- Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului din 11 decembrie 2018 privind produsele medicinale veterinare de abrogare a Directivei 2001/82/CE, **CELEX: 32019R0006**, publicat în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene L 004 din 07 ianuarie 2019, așa cum a fost modificat ultima oară prin Regulamentul delegat (UE) 2023/183 al Comisiei din 30 ianuarie 2023;

- Regulamentul delegat (UE) 2021/1760 al Comisiei din 26 mai 2021 de completare a Regulamentului (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului, prin stabilirea criteriilor pentru desemnarea antimicrobienelor care trebuie să fie rezervate pentru tratamentul anumitor infecții la oameni, **CELEX 32021R1760**, publicat în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene L 353/01 din 06 octombrie 2021 ;

- Regulamentul delegat (UE) 2021/577 al Comisiei din 29 ianuarie 2021 de completare a Regulamentului (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului în ceea ce privește conținutul și formatul informațiilor necesare în vederea aplicării articolului 112 alineatul (4) și a articolului 115 alineatul (5) și care urmează să fie incluse în documentul unic de identificare pe viață menționat la articolul 8 alineatul (4) din regulamentul respectiv, **CELEX: 32021R0577**, publicat în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene L 123/3 din 09 aprilie 2021, așa cum a fost modificat ultima oară prin Regulamentul delegat (UE) 2022/524 al Comisiei din 04 aprilie 2022;

CAPITOLUL I

OBIECT, DOMENIU DE APLICARE ȘI DEFINIȚII

Articolul 1. Scopul prezentei legi

Prezenta lege stabilește norme pentru introducerea pe piață, fabricarea, importul, exportul, punerea la dispoziție, distribuția, farmacovigilența, controlul și utilizarea medicamentelor de uz veterinar.

Articolul 2. Domeniu de aplicare

(1) Prezenta lege se aplică medicamentelor de uz veterinar preparate industrial sau printr-o metodă care implică un proces industrial și destinate a fi introduse pe piață.

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

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

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

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

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

a) substanțelor care au proprietăți anabolizante, antiinfecțioase, antiparazitare, antiinflamatoare, hormonale, narcotice sau psihotrope și care pot fi utilizate la animale;

b) medicamentelor de uz veterinar preparate în farmacie sau de către o persoană autorizată în acest sens în temeiul dreptului intern în conformitate cu o

prescripție veterinară pentru un singur animal sau pentru un grup restrâns de animale („formulă magistrală”);

c) medicamentelor de uz veterinar preparate în farmacie în conformitate cu prescripțiile din farmacopee și destinate direct utilizatorului final (denumite „formule oficinale”). Aceste formule oficinale se eliberează numai pe bază de prescripție veterinară în cazul în care sunt destinate animalelor de la care se obțin produse alimentare.

(7) Prezenta lege nu se aplică:

a) medicamentelor de uz veterinar care conțin celule sau țesuturi autoloage sau alogene care nu au fost supuse unui proces industrial;

b) medicamentelor de uz veterinar pe bază de izotopi radioactivi;

c) aditivilor pentru hrana animalelor, astfel cum sunt definiți la pct. 2 din Cerințele sanitar-veterinare față de aditivii pentru hrana animalelor;

d) medicamentelor de uz veterinar destinate cercetării și dezvoltării;

e) furajelor medicamentate și produselor intermediare astfel cum sunt definite în Cerințele sanitar-veterinare față de hrana pentru animale.

8) Prezenta lege nu aduce atingere dispozițiilor de drept intern privind taxele, cu excepția procedurii centralizate de acordare a unei autorizații de comercializare.

9) Guvernul poate să mențină sau să introducă măsurile de control în ceea ce privește substanțele narcotice și psihotrope.

Articolul 3. Conflicte de legi

(1) În cazul în care un medicament de uz veterinar menționat la articolul 2 alineatul (1) din prezenta lege intră, de asemenea, sub incidența Regulamentului sanitar privind punerea la dispoziție pe piață și utilizarea produselor biocide sau al Cerințelor sanitar-veterinare față de aditivii pentru hrana animalelor și există un conflict între prezenta lege și Regulamentul sanitar privind punerea la dispoziție pe piață și utilizarea produselor biocide sau Cerințele sanitar-veterinare față de aditivii pentru hrana animalelor, prezenta lege prevalează.

(2) În sensul alineatului (1) din prezentul articol, Guvernul adoptă norme prin care să stabilească dacă un anumit produs sau un grup de produse trebuie să fie considerat drept medicament de uz veterinar.

Articolul 4. Definiții

În sensul prezentei legi, se aplică următoarele definiții:

medicament de uz veterinar- orice substanță sau combinație de substanțe care îndeplinește cel puțin una dintre următoarele condiții:

a) este prezentat ca având proprietăți pentru tratamentul sau prevenirea bolilor la animale;

b) este destinat pentru a fi utilizat la animale sau administrat acestora în vederea restabilirii, corectării sau modificării funcțiilor fiziologice prin exercitarea unei acțiuni farmacologice, imunologice sau metabolice;

c) este destinat pentru a fi utilizat la animale în vederea stabilirii unui diagnostic medical;

d) este destinat pentru a fi utilizat în eutanasierea animalelor;

substanță - orice materie având una dintre următoarele origini:

a) umană;

b) animală;

c) vegetală;

d) chimică;

substanță activă - orice substanță sau amestec de substanțe care este destinat pentru a fi utilizat la fabricarea unui medicament de uz veterinar și care, în cadrul procesului de fabricație a acestuia, devine un ingredient activ al produsului respectiv;

excipient - orice constituent al unui medicament de uz veterinar, cu excepția unei substanțe active sau a materialului de ambalare;

medicament de uz veterinar imunologic - un medicament de uz veterinar care este destinat pentru a fi administrat unui animal pentru a induce imunitate activă sau pasivă sau pentru a diagnostica statusul imunologic al acestuia;

medicament de uz veterinar biologic - un medicament de uz veterinar în care substanța activă este o substanță biologică;

substanță biologică - o substanță produsă sau extrasă dintr-o sursă biologică și a cărei caracterizare și determinare a calității necesită o combinație de analize fizico-chimico-biologice, precum și cunoașterea procesului de fabricație și de control al acesteia;

medicament de uz veterinar de referință - un medicament de uz veterinar autorizat în conformitate cu articolul 44, 47, 49, 52, 53 sau 54, astfel cum se menționează la articolul 5 alineatul (1), pe baza unei cereri depuse în conformitate cu articolul 8;

medicament de uz veterinar generic - un medicament de uz veterinar care are aceeași compoziție calitativă și cantitativă de substanțe active și aceeași formă farmaceutică ca și medicamentul de uz veterinar de referință, și pentru care a fost demonstrată bioechivalența cu medicamentul de uz veterinar de referință;

medicament de uz veterinar homeopat - un medicament de uz veterinar preparat din sușe homeopate în conformitate cu o procedură de fabricație homeopată descrisă de farmacopeile utilizate în mod oficial;

rezistența la antimicrobiene - capacitatea microorganismelor de a supraviețui sau de a crește în prezența unei concentrații de agent antimicrobian care de obicei este suficientă pentru a inhiba sau a distruge microorganisme din aceeași specie;

antimicrobial - orice substanță cu acțiune directă asupra microorganismelor, utilizată pentru tratamentul sau prevenirea infecțiilor sau a bolilor infecțioase, care include antibiotice, antivirale, antifungice și antiprotozoare;

antiparazitar - o substanță care distruge paraziți sau întrerupe dezvoltarea acestora, utilizată pentru tratamentul sau prevenirea unei infecții, infestări sau boli cauzate sau transmise de paraziți, inclusiv substanțele cu proprietăți repelente;

antibiotic - orice substanță cu acțiune directă asupra bacteriilor, utilizată pentru tratamentul sau prevenirea infecțiilor sau a bolilor infecțioase;

metafilaxie - administrarea unui produs medicinal unui grup de animale în urma stabilirii diagnosticului unei boli clinice pentru o parte a grupului, cu scopul tratării animalelor bolnave clinic și controlării răspândirii bolii la animalele aflate în contact apropiat și expuse riscului, care ar putea fi deja infectate subclinic;

profilaxie - administrarea unui produs medicinal unui animal sau unui grup de animale înainte de apariția semnelor clinice de boală, în vederea prevenirii apariției unei boli sau a unei infecții;

studiu clinic - un studiu care își propune să investigheze în condiții de teren, siguranța și eficacitatea unui medicament de uz veterinar, în condiții normale de creștere a animalelor sau ca parte a unei practici veterinare obișnuite, pentru a obține o autorizație de comercializare sau o modificare a unei astfel de autorizații;

studiu preclinic - un studiu care nu intră sub incidența definiției studiului clinic, care are scopul de a investiga siguranța și eficacitatea unui medicament de uz veterinar pentru a obține o autorizație de comercializare sau o modificare a unei astfel de autorizații;

balanța beneficiu-risc - o evaluare a efectelor pozitive ale medicamentului de uz veterinar în relație cu următoarele riscuri legate de utilizarea acestuia:

a) orice risc legat de calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor de uz veterinar în ceea ce privește sănătatea animalelor sau cea a oamenilor;

b) orice risc al producerii unor efecte nedorite asupra mediului;

c) orice risc legat de dezvoltarea rezistenței;

denumire comună - denumirea comună internațională recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) pentru o substanță sau, dacă nu există una, denumirea uzuală;

denumirea medicamentului de uz veterinar - fie o denumire inventată ce nu se poate confunda cu denumirea comună, fie o denumire comună sau științifică, însoțită de o marcă comercială sau de numele deținătorului autorizației de comercializare;

concentrație - conținutul în substanțe active dintr-un medicament de uz veterinar, exprimat cantitativ pe unitate de doză, pe unitate de volum sau de masă, în funcție de forma farmaceutică;

autoritate competentă - o autoritate desemnată în conformitate cu articolul 137;

etichetă - informațiile de pe ambalajul primar sau de pe ambalajul secundar;
ambalaj primar - recipientul sau orice altă formă de ambalaj care se află în contact direct cu medicamentul de uz veterinar;

ambalaj secundar - ambalajul în care se găsește ambalajul primar;

prospect - un document referitor la un medicament de uz veterinar care conține informații pentru a se asigura utilizarea acestuia în condiții de siguranță și de eficacitate;

scrisoare de acces - un document original, semnat de proprietarul datelor sau de reprezentantul acestuia, în care se menționează că datele pot fi utilizate în beneficiul solicitantului în relație cu autoritatea competentă în scopurile prezentei legi;

piață limitată - o piață pentru unul dintre următoarele tipuri de produse medicinale:

a) medicamente de uz veterinar pentru tratamentul sau prevenirea bolilor care apar rar sau în zone geografice limitate;

b) medicamente de uz veterinar pentru alte specii de animale decât bovinele, ovinele crescute pentru carne, porcinele, găinile, câinii și pisicile;

farmacovigilență - știința și activitățile referitoare la depistarea, evaluarea, înțelegerea și prevenirea evenimentelor adverse suspectate sau a oricăror alte probleme legate de un produs medicinal;

dosar standard al sistemului de farmacovigilență - o descriere detaliată a sistemului de farmacovigilență utilizat de deținătorul autorizației de comercializare în legătură cu unul sau mai multe medicamente de uz veterinar autorizate;

control - orice activitate efectuată de către o autoritate competentă pentru verificarea conformității cu prezenta lege;

prescripție veterinară - un document eliberat de un medic veterinar pentru un medicament de uz veterinar sau pentru un medicament de uz uman în vederea utilizării acestuia la animale;

perioadă de așteptare - perioada minimă între ultima administrare a unui medicament de uz veterinar la un animal și producția de alimente de la animalul respectiv, care, în condiții normale de utilizare, este necesară pentru a se asigura că alimentele nu conțin reziduuri în cantități dăunătoare sănătății publice;

introducere pe piață - punerea la dispoziție pentru prima dată a unui medicament de uz veterinar pe întreg teritoriul țării;

distribuție angro - toate activitățile de obținere, deținere, furnizare sau export de medicamente de uz veterinar, indiferent dacă scopul acestora este sau nu obținerea de profit, cu excepția vânzării cu amănuntul către public a medicamentelor de uz veterinar;

specii acvatice - speciile menționate la articolul 4 din Legea nr. 196/2024 privind sănătatea animală;

animale de la care se obțin produse alimentare - animale de la care se obțin produse alimentare astfel cum sunt definite în Regulamentul privind măsurile și procedurile de stabilire a limitelor maxime admise de reziduuri ale substanțelor farmacologic active în produsele alimentare de origine animală;

variație - o modificare a condițiilor autorizației de comercializare pentru un medicament de uz veterinar, astfel cum se menționează la articolul 36;

publicitate pentru medicamentele de uz veterinar - înseamnă realizarea oricărei forme de reprezentare în legătură cu medicamentele de uz veterinar pentru a promova livrarea, distribuția, vânzarea, prescrierea sau utilizarea medicamentelor de uz veterinar, inclusiv punerea la dispoziție de mostre și acordarea de sponsorizări;

procesul de gestionare a semnalelor - un proces de realizare a unei supravegheri active a datelor de farmacovigilență pentru medicamentele de uz veterinar pentru a analiza datele de farmacovigilență și a stabili dacă există vreo modificare a balanței beneficiu-risc a medicamentelor de uz veterinar în cauză, în vederea detectării riscurilor pentru sănătatea publică sau a animalelor sau pentru protecția mediului;

risc potențial grav pentru sănătatea oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu - o situație în care există o probabilitate semnificativ de mare ca un pericol grav, rezultat în urma utilizării unui medicament de uz veterinar, să afecteze sănătatea oamenilor sau cea a animalelor sau mediul;

medicament de uz veterinar pentru terapii noi:

a) un medicament de uz veterinar conceput în mod special pentru terapia genică, medicina regenerativă, ingineria tisulară, terapia cu produse sanguine, fagoterapia;

b) un medicament de uz veterinar derivat din nanotehnologii; sau

c) orice altă terapie care este considerată o disciplină în fază incipientă de dezvoltare în domeniul medicinei veterinare;

unitate epidemiologică - o unitate epidemiologică astfel cum este definită la articolul 4 Legea nr. 196/2024 privind sănătatea animală.

CAPITOLUL II

DISPOZIȚII GENERALE ȘI NORME PRIVIND CERERILE PENTRU AUTORIZAȚIILE DE COMERCIALIZARE

Secțiunea 1

Dispoziții generale

Articolul 5. Autorizațiile de comercializare

(1) Un medicament de uz veterinar se introduce pe piață numai în cazul în care autoritatea competentă a acordat o autorizație de comercializare pentru produsul respectiv, în conformitate cu articolele 44, 47, 49, 52, 53 sau 54.

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

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

(4) Autorizația de comercializare a unui medicament de uz veterinar se poate acorda numai unui solicitant stabilit în țară. Cerința de a fi stabilit în țară se aplică și deținătorilor de autorizații de comercializare.

(5) O autorizație de comercializare pentru un medicament de uz veterinar destinat pentru una sau mai multe specii de animale de la care se obțin produse alimentare poate fi acordată numai în cazul în care substanța activă din punct de vedere farmacologic este permisă în conformitate cu Regulamentul privind măsurile și procedurile de stabilire a limitelor maxime admise de reziduuri ale substanțelor farmacologic active în produsele alimentare de origine animală și cu orice alt act adoptat în temeiul acestuia pentru speciile de animale în cauză.

(6) În cazul medicamentelor de uz veterinar destinate animalelor deținute exclusiv ca animale de companie, cum sunt animalele de acvariu sau de iaz, peștii ornamentali, păsările ținute în colivii, porumbeii călători, animalele de terariu, rozătoarele mici, dihorii și iepurii, autoritatea competentă poate acorda scutiri de la dispozițiile prezentului articol, cu condiția ca medicamentele de uz veterinar în cauză să se elibereze fără prescripție veterinară și că au fost luate toate măsurile necesare pentru a preveni utilizarea neautorizată a respectivelor medicamente de uz veterinar la alte animale.

Articolul 6. Depunerea cererilor de acordare a autorizațiilor de comercializare

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

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

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

(3) Cererile menționate la alineatele (1) și (2) se depun în format electronic și se utilizează formatele puse la dispoziție de către autoritatea competentă .

(4) Solicitantul este responsabil pentru exactitatea informațiilor și a documentelor transmise în legătură cu cererea sa.

(5) În termen de 15 zile de la primirea cererii, autoritatea competentă, după caz, comunică solicitantului dacă au fost transmise toate informațiile și documentele necesare în conformitate cu articolul 8 și dacă cererea este validă.

(6) În cazul în care autoritatea competentă, după caz, consideră că cererea este incompletă, aceasta informează solicitantul și stabilește un termen pentru transmiterea informațiilor și a documentelor lipsă. În cazul în care solicitantul nu furnizează informațiile și documentele lipsă în termenul stabilit, cererea se consideră ca fiind retrasă.

(7) În cazul în care solicitantul nu furnizează o traducere completă a documentelor necesare în termen de șase luni de la data la care a primit informațiile menționate la articolul 49 alineatul (7), la articolul 52 alineatul (8) sau la articolul 53 alineatul (2), cererea se consideră ca fiind retrasă.

Articolul 7. Regimul lingvistic

(1) Limba sau limbile folosite pentru rezumatul caracteristicilor produsului și pentru informațiile care figurează pe etichetă și pe prospect sunt, cu excepția cazului în care autoritatea competentă stabilește altfel, limba română.

(2) Medicamentele de uz veterinar pot fi etichetate în mai multe limbi.

Secțiunea a-2

Cerințele privind dosarul

Articolul 8. Datele care trebuie furnizate împreună cu cererea

(1) O cerere de acordare a unei autorizații de comercializare conține următoarele:

- a) informațiile prevăzute în anexa nr. 1;
- b) documentația tehnică necesară pentru a demonstra calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentului de uz veterinar în conformitate cu cerințele prevăzute în anexa nr. 2 ;
- c) un rezumat al dosarului standard al sistemului de farmacovigilență.

(2) În cazul în care cererea se referă la un medicament de uz veterinar antimicrobian, se furnizează, în plus față de informațiile și documentația tehnică și rezumatul dosarului menționate la alineatul (1):

- a) documente cu privire la riscurile directe sau indirecte pentru sănătatea publică sau a animalelor sau pentru mediu ale utilizării medicamentului de uz veterinar antimicrobian la animale;

b) informații despre măsurile de reducere a riscurilor menite să limiteze dezvoltarea posibilei rezistențe la antimicrobiene asociată utilizării medicamentului de uz veterinar.

(3) În cazul în care cererea se referă la un medicament de uz veterinar destinat animalelor de la care se obțin produse alimentare și care conține substanțe active din punct de vedere farmacologic care nu sunt permise în conformitate cu Regulamentul privind măsurile și procedurile de stabilire a limitelor maxime admise de reziduuri ale substanțelor farmacologic active în produsele alimentare de origine animală, pentru speciile de animale în cauză, pe lângă informațiile, documentația tehnică și rezumatul dosarului menționate la alineatul (1) de la prezentul articol se prezintă un document prin care se atestă că s-a depus la autoritatea competentă o cerere validă pentru stabilirea unor limite maxime de reziduuri, în conformitate cu regulamentul menționat mai sus.

(4) Alineatul (3) de la prezentul articol nu se aplică medicamentelor de uz veterinar destinate animalelor din specia ecvină care au fost declarate ca nefiind destinate tăierii pentru consumul uman în documentul unic de identificare pe viață menționat la articolul 114 alineatul (1) litera c) din Legea nr. 196/2024 privind sănătatea animală și în orice alte acte adoptate în temeiul acestuia, și ale căror substanțe active nu sunt permise în conformitate cu Regulamentul privind măsurile și procedurile de stabilire a limitelor maxime admise de reziduuri ale substanțelor farmacologic active în produsele alimentare de origine animală.

(5) În cazul în care cererea se referă la un medicament de uz veterinar care conține sau constă în organisme modificate genetic în sensul articolului 2 din Legea nr. 152/2022 cu privire la reglementarea și controlul organismelor modificate genetic, cererea este însoțită, în plus față de informațiile, documentația tehnică și rezumatul dosarului menționate la alineatul (1) de la prezentul articol, de:

a) o copie a autorizației scrise a autorităților competente pentru diseminarea deliberată în mediu a organismelor modificate genetic în scopuri de cercetare și dezvoltare, astfel cum se prevede în Legea nr. 152/2022 cu privire la reglementarea și controlul organismelor modificate genetic;

b) dosarul tehnic complet care conține informațiile prevăzute în Legea nr. 152/2022 cu privire la reglementarea și controlul organismelor modificate genetic;

c) evaluarea riscurilor pentru mediu în conformitate cu principiile enunțate în Legea nr. 152/2022 cu privire la reglementarea și controlul organismelor modificate genetic; și

d) rezultatele tuturor investigațiilor efectuate în scopuri de cercetare și dezvoltare.

Secțiunea a-3

Studiile clinice

Articolul 9. Studiile clinice

(1) Cererea de aprobare a unui studiu clinic se depune la autoritatea competentă .

(2) Aprobările studiilor clinice se acordă cu condiția ca animalele de la care se obțin produse alimentare și care sunt utilizate în studiile clinice să nu intre în lanțul alimentar, cu excepția cazului în care autoritatea competentă a stabilit o perioadă de așteptare adecvată.

(3) Autoritatea competentă emite o decizie prin care aprobă sau respinge un studiu clinic în termen de 60 de zile de la primirea unei cereri valide.

(4) Studiile clinice se desfășoară ținându-se seama în mod corespunzător de ghidurile internaționale privind bunele practici clinice, elaborate în cadrul Cooperării internaționale privind armonizarea cerințelor tehnice referitoare la înregistrarea medicamentelor de uz veterinar (VICH).

(5) Datele rezultate din studiile clinice se transmit împreună cu cererea de acordare a unei autorizații de comercializare, în sensul cerinței de transmitere a documentației menționate la articolul 8 alineatul (1) litera b).

(6) Datele rezultate din studiile clinice efectuate în afara țării pot fi luate în considerare pentru evaluarea unei cereri de acordare a unei autorizații de comercializare numai în cazul în care studiile respective au fost concepute, puse în aplicare și raportate în conformitate cu ghidurile internaționale privind bunele practici clinice, elaborate în cadrul VICH.

Secțiunea a-4

Eticheta și prospectul

Articolul 10. Eticheta ambalajului primar al medicamentelor de uz veterinar

(1) Ambalajul primar al unui medicament de uz veterinar conține următoarele informații și, sub rezerva articolului 11 alineatul (4), nu conține alte informații în afară de:

a) denumirea medicamentului de uz veterinar, urmată de concentrație și de forma farmaceutică;

b) o listă cu substanțele active exprimate calitativ și cantitativ per unitate sau în funcție de forma de administrare pentru un anumit volum sau o anumită masă, folosind denumirile comune ale acestora;

c) numărul seriei, precedat de cuvântul „Lot”;

d) numele sau denumirea sau logoul deținătorului autorizației de comercializare;

e) specia sau speciile-țintă;

f) data expirării, în formatul: „ll/aaaa”, precedată de abrevierea „Exp.”;

g) precauții speciale pentru depozitare, dacă este cazul;

h) calea de administrare; și

i) dacă este cazul, perioada de așteptare, chiar dacă această perioadă este zero;

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

(3) Fără a aduce atingere alineatului (1), autoritatea competentă poate decide ca pe ambalajul primar al unui medicament de uz veterinar, să se adauge un cod de identificare la informațiile prevăzute la alineatul (1).

Articolul 11. Eticheta ambalajului secundar al medicamentelor de uz veterinar

(1) Ambalajul secundar al unui medicament de uz veterinar conține exclusiv următoarele informații:

a) informațiile menționate la articolul 10 alineatul (1);

b) conținutul în masă, volum sau număr de unități de ambalaj primar al medicamentului de uz veterinar;

c) o atenționare că medicamentul de uz veterinar nu se lasă la îndemâna copiilor;

d) o atenționare că medicamentul de uz veterinar este „numai pentru uz veterinar”;

e) fără a aduce atingere articolului 14 alineatul (4), o recomandare de a se citi prospectul;

f) în cazul medicamentelor de uz veterinar homeopate, mențiunea „medicament de uz veterinar homeopat”;

g) în cazul medicamentelor de uz veterinar care se eliberează fără prescripție veterinară, indicația sau indicațiile;

h) numărul autorizației de comercializare.

(2) Autoritatea competentă poate decide ca, pe ambalajul secundar al unui medicament de uz veterinar, să se adauge un cod de identificare la informațiile prevăzute la alineatul (1). Un astfel de cod poate fi utilizat pentru a înlocui numărul autorizației de comercializare menționat la alineatul (1) litera (h).

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

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

Articolul 12. Eticheta unităților mici de ambalaj primar ale medicamentelor de uz veterinar

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

- a) denumirea medicamentului de uz veterinar;
- b) informațiile cantitative privind substanțele active;
- c) numărul seriei, precedat de cuvântul „Lot”;
- d) data expirării, în formatul: „ll/aaaa”, precedată de abrevierea „Exp.”.

(2) Unitățile de ambalaj primar menționate la alineatul (1) de la prezentul articol dispun de un ambalaj secundar care conține informațiile prevăzute la articolul 11 alineatele (1), (2) și (3).

Articolul 13. Informații suplimentare pe ambalajul primar sau pe ambalajul secundar al medicamentelor de uz veterinar

Prin derogare de la articolul 10 alineatul (1), articolul 11 alineatul (1) și articolul 12 alineatul (1), autoritatea competentă poate, la cererea solicitantului, să permită solicitantului respectiv să includă pe ambalajul primar sau pe ambalajul secundar al unui medicament de uz veterinar informații suplimentare utile, compatibile cu rezumatul caracteristicilor produsului și care nu reprezintă o formă de publicitate pentru un medicament de uz veterinar.

Articolul 14. Prospectul medicamentelor de uz veterinar

(1) Deținătorul autorizației de comercializare pune la dispoziție, pentru fiecare medicament de uz veterinar, un prospect. Prospectul respectiv conține cel puțin următoarele informații:

- a) numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social al deținătorului autorizației de comercializare și al producătorului și, dacă este cazul, numele reprezentantului deținătorului autorizației de comercializare;
- b) denumirea medicamentului de uz veterinar, urmată de concentrație și de forma farmaceutică;
- c) compoziția calitativă și cantitativă a substanței sau a substanțelor active;
- d) specia sau speciile-țintă, doza pentru fiecare specie, metoda și calea de administrare și, dacă este necesar, recomandări privind administrarea corectă;
- e) indicații terapeutice;
- f) contraindicațiile și evenimentele adverse;

- g) dacă este cazul, perioada de așteptare, chiar dacă această perioadă este zero;
- h) precauții speciale pentru depozitare, dacă este cazul;
- i) informațiile esențiale pentru siguranță sau pentru protecția sănătății, inclusiv orice măsuri speciale de precauție referitoare la utilizare și orice alte atenționări;
- j) informații referitoare la sistemele de colectare menționate la articolul 117 aplicabile pentru medicamentul de uz veterinar în cauză;
- k) numărul autorizației de comercializare;
- l) detalii de contact ale deținătorului autorizației de comercializare sau ale reprezentantului acestuia, după caz, pentru raportarea evenimentelor adverse suspectate;
- m) clasificarea medicamentului de uz veterinar, astfel cum se menționează la articolul 34.

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

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

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

Articolul 15. Cerințe generale privind informațiile despre produs

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

Articolul 16. Prospectul medicamentelor de uz veterinar homeopate înregistrate

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

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

- c) modul de administrare și, dacă este cazul, calea de administrare;
- d) forma farmaceutică;
- e) precauțiile speciale pentru depozitare, dacă este cazul;
- f) specia sau speciile-țintă și, după caz, doza pentru fiecare dintre aceste specii;
- g) o atenționare specială, în cazul în care este necesar pentru medicamentul de uz veterinar homeopat;
- h) numărul de înregistrare;
- i) perioada de așteptare, dacă este cazul;
- j) mențiunea „medicament de uz veterinar homeopat”.

Articolul 17. Competențe de executare în ceea ce privește prezenta secțiune

(1) Guvernul adoptă norme uniforme privind codul de identificare menționat la articolul 10 alineatul (3) și la articolul 11 alineatul (2).

(2) Guvernul adoptă o listă de abrevieri și pictograme pentru a fi utilizate în scopul articolului 10 alineatul (2) și al articolului 11 alineatul (3).

(3) Guvernul adoptă norme uniforme privind dimensiunea unităților mici de ambalaj primar menționate la articolul 12.

Secțiunea 5

Cerințe specifice privind medicamentele de uz veterinar generice, hibride și cele care conțin substanțe active în combinație și pentru cererile bazate pe consimțământul informat și pe date bibliografice

Articolul 18. Medicamentele de uz veterinar generice

(1) Prin derogare de la articolul 8 alineatul (1) litera (b), nu este obligatoriu ca o cerere de acordare a unei autorizații de comercializare pentru un medicament de uz veterinar generic să conțină documentația privind siguranța și eficacitatea în cazul în care sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

- a) studiile de biodisponibilitate au demonstrat bioechivalența medicamentului de uz veterinar generic cu medicamentul de uz veterinar de referință sau se prezintă o justificare a motivului pentru care nu au fost efectuate astfel de studii;
- b) cererea îndeplinește cerințele prevăzute în anexa nr. 2;
- c) solicitantul demonstrează că cererea se referă la un medicament de uz veterinar generic aferent unui medicament de uz veterinar de referință pentru care

perioada de protecție a documentației tehnice stabilită la articolele 39 și 40 a expirat sau urmează să expire în mai puțin de doi ani.

(2) În cazul în care substanța activă a unui medicament de uz veterinar generic constă în săruri, ester, eteri, izomeri și amestecuri de izomeri, complecși sau derivați diferiți de substanța activă utilizată în medicamentul de uz veterinar de referință, aceasta se consideră a fi aceeași substanță activă ca și cea utilizată în medicamentul de uz veterinar de referință, cu excepția cazului în care diferă în mod semnificativ în ceea ce privește proprietățile privind siguranța sau eficacitatea. În cazul în care diferă în mod semnificativ în ceea ce privește astfel de proprietăți, solicitantul furnizează informații suplimentare pentru a demonstra siguranța sau eficacitatea diferitelor săruri, ester sau derivați ai substanței active autorizate din medicamentul de uz veterinar de referință.

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

(4) În cazul în care medicamentul de uz veterinar de referință nu este autorizat sau în cazul în care cererea este depusă în conformitate cu articolul 42 alineatul (4) iar medicamentul de uz veterinar de referință este autorizat într-un alt stat, solicitantul indică în cererea sa statul în care a fost autorizat medicamentul de uz veterinar de referință.

(5) Autoritatea competentă, după caz, poate solicita informații cu privire la medicamentul de uz veterinar de referință de la autoritățile competente ale statului în care acesta este autorizat. Informațiile se transmit solicitantului în termen de 30 de zile de la primirea cererii.

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

(7) Autoritatea competentă poate cere solicitantului să furnizeze date privind siguranța referitoare la riscurile potențiale pentru mediu prezentate de medicamentul de uz veterinar generic, în cazul în care autorizația de comercializare pentru medicamentul de uz veterinar de referință a fost acordată înainte de 1 octombrie 2005.

Articolul 19. Medicamente de uz veterinar hibride

(1) Prin derogare de la articolul 18 alineatul (1), rezultatele studiilor preclinice sau ale studiilor clinice adecvate sunt necesare în cazul în care

medicamentul de uz veterinar nu îndeplinește toate caracteristicile unui medicament de uz veterinar generic pentru unul sau mai multe dintre următoarele motive:

a) există modificări în ceea ce privește substanța sau substanțele active, indicațiile terapeutice, concentrația, forma farmaceutică sau calea de administrare a medicamentului de uz veterinar generic față de medicamentul de uz veterinar de referință;

b) studiile de biodisponibilitate nu pot fi utilizate pentru a demonstra bioechivalența cu medicamentul de uz veterinar de referință; sau

c) există diferențe legate de sușele sau de procesele de fabricație între medicamentul de uz veterinar biologic și medicamentul de uz veterinar biologic de referință.

(2) Studiile preclinice sau studiile clinice pentru un medicament de uz veterinar hibrid pot fi efectuate cu serii ale medicamentului de uz veterinar de referință autorizate de către autoritatea competentă sau într-o altă țară.

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

Articolul 20. Medicamentele de uz veterinar care conțin substanțe active în combinație

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

Articolul 21. Cererea bazată pe consimțământul informat

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

Articolul 22. Cererea bazată pe date bibliografice

(1) Prin derogare de la articolul 8 alineatul (1) litera (b), solicitantul nu are obligația să furnizeze documentația privind siguranța și eficacitatea în cazul în care acesta demonstrează că substanțele active ale medicamentului de uz veterinar au o

utilizare bine stabilită în domeniul veterinar de cel puțin 10 ani, că eficacitatea lor este documentată și că acestea prezintă un nivel acceptabil de siguranță.

(2) Cererea îndeplinește cerințele din anexa nr. 2.

Secțiunea 6

Autorizațiile de comercializare pentru o piață limitată și în circumstanțe excepționale

Articolul 23. Cererile pentru piețe limitate

(1) Prin derogare de la articolul 8 alineatul (1) litera (b), solicitantul nu are obligația de a prezenta documentația completă privind siguranța sau eficacitatea, necesară în conformitate cu anexa nr. 2, în cazul în care sunt îndeplinite cumulativ următoarele condiții:

a) beneficiul pentru sănătatea animalelor sau pentru sănătatea publică generat de disponibilitatea pe piață a medicamentului de uz veterinar depășește riscul inerent faptului că nu au fost furnizate anumite documente;

b) solicitantul prezintă dovada că medicamentul de uz veterinar este destinat pentru o piață limitată.

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

Articolul 24. Valabilitatea autorizației de comercializare pentru o piață limitată și procedura de reexaminare a acesteia

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

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

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

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

(5) Autoritatea competentă evaluează cererile de reexaminare și de prelungire a valabilității autorizației de comercializare.

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

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

Articolul 25. Cererile în circumstanțe excepționale

Prin derogare de la articolul 8 alineatul (1) litera (b), în circumstanțe excepționale legate de sănătatea animalelor sau de sănătatea publică, un solicitant poate depune o cerere care nu îndeplinește toate cerințele de la litera respectivă, dacă beneficiile pentru sănătatea animalelor sau pentru sănătatea publică generate de disponibilitatea imediată pe piață a medicamentului de uz veterinar în cauză depășesc riscul inerent faptului că nu au fost furnizate anumite documente privind calitatea, siguranța sau eficacitatea. În acest caz, solicitantul trebuie să demonstreze că, din motive obiective și verificabile, nu pot fi furnizate anumite documente privind calitatea, siguranța sau eficacitatea, necesare în conformitate cu anexa nr. 2.

Articolul 26. Condițiile autorizației de comercializare în circumstanțe excepționale

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

a) cerința de a introduce unele condiții sau restricții, în special cu privire la siguranța medicamentului de uz veterinar;

b) cerința de a notifica autoritatea competentă privind oricare eveniment advers legat de utilizarea medicamentului de uz veterinar;

c) cerința de a efectua studii postautorizare.

(2) În cazul în care s-a acordat o autorizație de comercializare pentru un medicament de uz veterinar în conformitate cu prezentul articol, rezumatul caracteristicilor produsului menționează în mod clar că s-a efectuat doar o evaluare

limitată a calității, siguranței sau a eficacității din cauza datelor incomplete referitoare la calitate, siguranță sau la eficacitate.

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

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

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

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

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

(5) Autoritatea competentă evaluează cererea.

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

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

Secțiunea 7

Analizarea cererilor și temeiul acordării autorizațiilor de comercializare

Articolul 28. Analizarea cererilor

(1) În cazul în care autoritatea competentă a primit cererea în conformitate cu articolul 6:

a) verifică dacă datele furnizate respectă cerințele prevăzute la articolul 8;

b) evaluează medicamentul de uz veterinar din perspectiva documentației furnizate cu privire la calitate, siguranță și eficacitate;

c) formulează o concluzie cu privire la balanța beneficiu-risc a medicamentului de uz veterinar.

(2) În timpul procesului de analizare a cererilor de acordare a autorizațiilor de comercializare pentru medicamente de uz veterinar care conțin sau constau în organisme modificate genetic, astfel cum se menționează la articolul 8 alineatul (5) din prezenta lege, autoritatea competentă se consultă cu organismele instituite în conformitate cu Legea nr. 152/2022.

Articolul 29. Cereri adresate laboratoarelor în cursul examinării cererilor

(1) Autoritatea competentă examinează cererea, poate cere unui solicitant să furnizeze laboratorului de referință, unui laborator oficial pentru controlul produselor medicinale sau unui laborator desemnat în acest scop de autoritatea competentă, eșantioane care sunt necesare pentru:

a) a testa medicamentul de uz veterinar, materialele de start ale acestuia și, dacă este necesar, produsele intermediare sau alte materiale constitutive în scopul de a se asigura că sunt satisfăcătoare metodele de control utilizate de producător, descrise în documentele aferente cererii;

b) a verifica dacă, în cazul medicamentelor de uz veterinar destinate animalelor de la care se obțin produse alimentare, metoda de analiză propusă de solicitant pentru efectuarea testelor de eliminare a reziduurilor este satisfăcătoare și adecvată pentru a detecta prezența reziduurilor, în special cele care depășesc limita maximă de reziduuri pentru substanța activă din punct de vedere farmacologic stabilită de către Comisie în conformitate cu Regulamentul privind măsurile și procedurile de stabilire a limitelor maxime admise de reziduuri ale substanțelor farmacologic active în produsele alimentare de origine animală și în vederea efectuării controalelor oficiale ale animalelor și ale produselor de origine animală, în conformitate cu Legea nr. 82/2024 privind controalele oficiale în domeniul agroalimentar.

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

Articolul 30. Informații cu privire la producătorii din alte țări

autoritatea competentă căreia i-a fost adresată cererea în conformitate cu articolul 6 verifică, prin procedura prevăzută la articolele 88, 89 și 90, că producătorii de medicamente de uz veterinar din alte țări sunt în măsură să fabrice medicamentul de uz veterinar în cauză sau să efectueze teste de control în conformitate cu metodele descrise în documentația depusă în sprijinul cererii, în

conformitate cu articolul 8 alineatul (1). autoritatea competentă , după caz, poate solicita autorității relevante să prezinte informații care dovedesc că producătorii de medicamente de uz veterinar sunt în măsură să desfășoare activitățile menționate la prezentul articol.

Articolul 31. Informații suplimentare din partea solicitantului

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

Articolul 32. Retragera cererilor

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

(2) În cazul în care un solicitant își retrage cererea de acordare a unei autorizații de comercializare depusă la autoritatea competentă înainte de finalizarea examinării cererii în conformitate cu articolul 28, solicitantul comunică motivele retragerii autoritatea competentă i în conformitate cu articolul 6.

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

Articolul 33. Rezultatul evaluării

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

a) un rezumat al caracteristicilor produsului care conține informațiile prevăzute la articolul 35;

b) detalii cu privire la orice condiții sau restricții care trebuie impuse în ceea ce privește punerea la dispoziție sau utilizarea sigură și eficace a medicamentului de uz veterinar în cauză, inclusiv clasificarea medicamentului de uz veterinar în conformitate cu articolul 34;

c) textul etichetei și al prospectului menționat la articolele 10-14.

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

Articolul 34. Clasificarea medicamentelor de uz veterinar

(1) Autoritatea competentă acordă o autorizație de comercializare astfel cum se menționează la articolul 5 alineatul (1), clasifică următoarele medicamente de uz veterinar ca eliberându-se numai pe bază de prescripție veterinară:

a) medicamentele de uz veterinar care conțin stupefianți sau substanțe psihotrope sau substanțe utilizate frecvent la fabricarea ilicită a acestor stupefianți sau substanțe, inclusiv cele reglementate prin Convenția unică a Organizației Națiunilor Unite privind stupefianții din 1961, astfel cum a fost modificată prin Protocolul din 1972, prin Convenția Organizației Națiunilor Unite privind substanțele psihotrope din 1971, prin Convenția Organizației Națiunilor Unite împotriva traficului ilicit de stupefianți și substanțe psihotrope din 1988, sau prin legislația națională privind precursorii de droguri;

b) medicamentele de uz veterinar destinate animalelor de la care se obțin produse alimentare;

c) medicamentele de uz veterinar antimicrobiene;

d) medicamentele de uz veterinar destinate tratării proceselor patologice care necesită un diagnostic prealabil precis sau a căror utilizare poate avea efecte care împiedică sau interferează cu măsuri ulterioare diagnostice sau terapeutice;

e) medicamentele de uz veterinar utilizate la eutanasierea animalelor;

f) medicamentele de uz veterinar care conțin o substanță activă care a fost autorizată în țară de mai puțin de cinci ani;

g) medicamentele de uz veterinar imunologice;

h) fără a aduce atingere Normei sanitar-veterinare privind interzicerea utilizării anumitor substanțe cu efect hormonal sau tireostatic și a substanțelor β -agoniste în creșterea animalelor, medicamentele de uz veterinar care conțin substanțe active cu acțiune hormonală sau tireostatică sau substanțe beta-agoniste.

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

(3) Prin derogare de la alineatul (1), autoritatea competentă poate, cu excepția medicamentelor de uz veterinar menționate la alineatul (1) literele (a), (c), (e) și (h), să clasifice un medicament de uz veterinar ca eliberându-se fără o prescripție veterinară în cazul în care sunt îndeplinite cumulativ următoarele condiții:

a) administrarea medicamentului de uz veterinar se limitează la forme farmaceutice care nu necesită cunoștințe sau calificare speciale pentru utilizarea produselor;

b) medicamentul de uz veterinar nu prezintă niciun risc direct sau indirect, chiar dacă este administrat în mod incorect animalului sau animalelor tratate sau altor animale, pentru persoana care îl administrează sau pentru mediu;

c) rezumatul caracteristicilor produsului aferent medicamentului de uz veterinar nu conține atenționări privind posibile evenimente adverse grave care decurg din utilizarea corectă a acestuia;

d) nici medicamentul de uz veterinar și nici orice alt produs care conține aceeași substanță activă nu au făcut anterior obiectul unei raportări frecvente privind evenimente adverse;

e) rezumatul caracteristicilor produsului nu menționează contraindicații privind utilizarea respectivului produs în combinație cu alte medicamente de uz veterinar utilizate în mod obișnuit fără prescripție;

f) nu există niciun risc pentru sănătatea publică în ceea ce privește reziduurile din alimentele obținute de la animalele tratate, inclusiv în cazul în care medicamentul de uz veterinar este utilizat în mod incorect;

g) nu există niciun risc pentru sănătatea publică sau a animalelor în ceea ce privește dezvoltarea rezistenței la substanțe, inclusiv în cazul în care medicamentul de uz veterinar care conține substanțele respective este utilizat în mod incorect.

Articolul 35. Rezumatul caracteristicilor produsului

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

a) denumirea medicamentului de uz veterinar, urmată de concentrație și de forma farmaceutică și, dacă este cazul, o listă a denumirilor medicamentului de uz veterinar autorizate în state diferite;

b) compoziția calitativă și cantitativă a substanței sau a substanțelor active și compoziția calitativă a excipienților și a altor constituenți, cu menționarea denumirii comune a acestora sau a descrierii lor chimice și a compoziției lor cantitative, în cazul în care această informație este esențială pentru administrarea corespunzătoare a medicamentului de uz veterinar;

c) informații clinice:

(i) specia sau speciile-țintă;

(ii) indicații terapeutice, pentru fiecare specie-țintă;

(iii) contraindicații;

(iv) atenționări speciale;

(v) precauții speciale la utilizare, printre care, mai ales, precauții speciale pentru utilizarea sigură la specia sau speciile-țintă, precauții speciale care trebuie

luate de către persoana care administrează animalelor medicamentul de uz veterinar și precauții speciale pentru protecția mediului;

- (vi) frecvența și gravitatea evenimentelor adverse;
- (vii) utilizarea în timpul gestației, a lactației sau a ouatului;
- (viii) interacțiunea cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune;
- (ix) calea de administrare și doza;
- (x) simptomele în caz de supradoză și, dacă este cazul, procedurile de urgență și antidoturile în caz de supradoză;
- (xi) restricții speciale pentru utilizare;
- (xii) condiții speciale de utilizare, inclusiv restricții privind utilizarea medicamentelor de uz veterinar antimicrobiene și antiparazitare, pentru a se limita riscul de dezvoltare a rezistenței;
- (xiii) dacă este cazul, perioadele de așteptare, chiar dacă aceste perioade sunt zero;

d) informații farmacologice:

- (i) Cod de clasificare anatomică, terapeutică și chimică veterinară (denumit în continuare „codul ATC vet”);
- (ii) farmacodinamie;
- (iii) farmacocinetică.

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

e) particularități farmaceutice:

- (i) incompatibilități majore;
- (ii) termenul de valabilitate, dacă este cazul după reconstituirea produsului medicinal sau după ce ambalajul primar a fost deschis pentru prima dată;
- (iii) precauții speciale pentru depozitare;
- (iv) natura și compoziția ambalajului primar;
- (v) cerința de utilizare a sistemelor de returnare a medicamentelor de uz veterinar pentru eliminarea medicamentelor de uz veterinar neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse și, dacă este cazul, precauții suplimentare privind eliminarea deșeurilor periculoase provenite de la medicamente de uz veterinar neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse;

f) denumirea deținătorului autorizației de comercializare;

g) numărul sau numerele autorizației de comercializare;

h) data primei autorizații de comercializare;

i) data ultimei revizuirii a rezumatului caracteristicilor produsului;

j) dacă este cazul, pentru medicamentele de uz veterinar menționate la articolul 23 sau 25, mențiunea:

(i) „autorizație de comercializare acordată pentru o piață limitată și, prin urmare, evaluare bazată pe cerințe adaptate privind documentația”; sau

(ii) „autorizație de comercializare acordată în circumstanțe excepționale și, prin urmare, evaluare bazată pe cerințe adaptate privind documentația”;

k) informații referitoare la sistemele de colectare menționate la articolul 117 aplicabile pentru medicamentul de uz veterinar în cauză;

l) clasificarea medicamentului de uz veterinar, astfel cum se menționează la articolul 34, pentru fiecare stat în care este autorizat.

(2) În cazul medicamentelor de uz veterinar generice, se pot omite din rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul de uz veterinar de referință părțile care se referă la indicații sau la forme farmaceutice care sunt protejate prin legislația privind brevetele la data introducerii pe piață a medicamentului de uz veterinar generic.

Articolul 36. Deciziile de acordare a autorizațiilor de comercializare

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

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

Articolul 37. Deciziile de respingere a autorizațiilor de comercializare

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

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

- a) cererea nu respectă prezentul capitol;
- b) balanța beneficiu-risc a medicamentului de uz veterinar este nefavorabilă;
- c) solicitantul nu a furnizat suficiente informații cu privire la calitatea, siguranța sau eficacitatea medicamentului de uz veterinar;
- d) medicamentul de uz veterinar este un medicament de uz veterinar antimicrobian prezentat pentru a fi utilizat în scopul optimizării randamentului pentru a promova creșterea sau pentru a spori producția animalelor;

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

f) riscul pentru sănătatea publică în cazul dezvoltării rezistenței la antimicrobiene sau la substanțe antiparazitare depășește beneficiile medicamentului de uz veterinar pentru sănătatea animalelor;

g) solicitantul nu a furnizat dovezi suficiente cu privire la eficacitatea în ceea ce privește specia sau speciile-țintă;

h) compoziția calitativă sau cantitativă a medicamentului de uz veterinar nu este cea declarată în cerere;

i) riscurile pentru sănătatea publică sau cea a animalelor sau pentru mediu nu sunt abordate suficient; sau

j) substanța activă din medicamentul de uz veterinar îndeplinește criteriile pentru a fi considerată drept persistentă, bioacumulativă și toxică sau foarte persistentă și foarte bioacumulativă, iar medicamentul de uz veterinar este destinat pentru a fi utilizat la animalele de la care se obțin produse alimentare, cu excepția cazului în care se demonstrează că substanța activă este esențială pentru prevenirea sau controlul unui risc grav pentru sănătatea animală.

(3) Acordarea unei autorizații de comercializare pentru un medicament de uz veterinar antimicrobian se respinge în cazul în care substanța antimicrobiană este rezervată pentru tratamentul anumitor infecții la oameni, astfel cum se prevede la alineatul (5).

(4) Anexa nr. 4 din prezenta lege stabilește criteriile pe care trebuie să le îndeplinească un antimicrobian sau un grup de antimicrobiene pentru a fi desemnat ca fiind rezervat pentru tratamentul anumitor infecții la oameni, în scopul de a păstra eficacitatea respectivelor antimicrobiene.

(5) Autoritatea competentă desemnează antimicrobienele sau grupele de antimicrobiene rezervate pentru tratamentul anumitor infecții la oameni.

Secțiunea 8

Protecția documentației tehnice

Articolul 38. Protecția documentației tehnice

(1) Fără a aduce atingere cerințelor și obligațiilor prevăzute în Legea nr. 211/2017 privind protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau în alte scopuri științifice, documentația tehnică privind calitatea, siguranța și eficacitatea, depusă inițial în vederea obținerii unei autorizații de comercializare sau a unei modificări a unei astfel de autorizații, nu poate fi invocată de către alți solicitanți pentru o autorizație de comercializare sau pentru o modificare a condițiilor unei

autorizații de comercializare pentru un medicament de uz veterinar, cu excepția cazurilor în care:

a) perioada de protecție a documentației tehnice conform articolelor 39 și 40 din prezenta lege a expirat sau urmează să expire în mai puțin de doi ani;

b) solicitanții au obținut acordul scris sub forma unei scrisori de acces cu privire la documentația respectivă.

(2) Protecția documentației tehnice prevăzute la alineatul (1) (denumită în continuare „protecția documentației tehnice”) se aplică, de asemenea, în țările în care medicamentul de uz veterinar nu este autorizat sau nu mai este autorizat.

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

Articolul 39. Perioadele de protecție a documentației tehnice

(1) Perioada de protecție a documentației tehnice este:

a) 10 ani pentru medicamentele de uz veterinar pentru bovine, ovine crescute pentru carne, porcine, găini, câini și pisici;

b) 14 ani pentru medicamentele de uz veterinar antimicrobiene pentru bovine, ovine crescute pentru carne, porcine, găini, câini și pisici care conțin o substanță activă antimicrobiană care nu a fost o substanță activă într-un medicament de uz veterinar autorizat la data depunerii cererii;

c) 18 ani pentru medicamentele de uz veterinar pentru albine;

d) 14 ani pentru medicamentele de uz veterinar pentru alte specii de animale decât cele menționate la literele (a) și (c).

(2) Protecția documentației tehnice se aplică începând din ziua în care s-a acordat autorizația de comercializare pentru medicamentul de uz veterinar în conformitate cu articolul 5 alineatul (1).

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

(1) În cazul în care prima autorizație de comercializare este acordată pentru mai mult de una dintre speciile de animale menționate la articolul 39 alineatul (1) litera (a) sau (b) sau se aprobă, în conformitate cu articolul 67, o modificare de extindere a autorizației de comercializare la o altă specie prevăzută la articolul 39 alineatul (1) litera (a) sau (b), perioada de protecție prevăzută la articolul 39 se prelungește cu un an pentru fiecare specie-țintă suplimentară, cu condiția ca, în cazul

unei modificări, cererea să fi fost depusă cu cel puțin trei ani înainte de expirarea perioadei de protecție prevăzute la articolul 39 alineatul (1) litera (a) sau (b).

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

(3) Perioada de protecție a documentației tehnice prevăzută la articolul 39 aferentă primei autorizații de comercializare, prelungită cu orice perioade suplimentare de protecție ca urmare a oricăror modificări sau noi autorizații care aparțin aceleiași autorizații de comercializare, nu depășește 18 ani.

(4) În cazul în care un solicitant al unei autorizații de comercializare pentru un medicament de uz veterinar sau al unei modificări a condițiilor unei autorizații de comercializare depune, în conformitate Regulamentul privind măsurile și procedurile de stabilire a limitelor maxime admise de reziduuri ale substanțelor farmacologic active în produsele alimentare de origine animală, o cerere pentru stabilirea unei limite maxime de reziduuri, împreună cu testele de siguranță, testele privind reziduurile și cu studiile preclinice și clinice efectuate în cursul procedurii de cerere, alți solicitanți nu pot invoca rezultatele testelor și studiilor respective timp de cinci ani de la acordarea autorizației de comercializare pentru care acestea au fost efectuate. Interdicția privind utilizarea acestor rezultate nu se aplică în situația în care ceilalți solicitanți au obținut o scrisoare de acces cu privire la testele și studiile respective.

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

- a) o reducere a rezistenței la antimicrobiene sau substanțe antiparazitare; sau
- b) o îmbunătățire a balanței beneficiu-risc a medicamentului de uz veterinar.

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

Articolul 41. Drepturile decurgând din brevete

Efectuarea studiilor, a testelor și a încercărilor necesare în vederea solicitării unei autorizații de comercializare în conformitate cu articolul 18 nu se consideră a

fi contrară drepturilor decurgând din brevete sau certificatelor suplimentare de protecție pentru medicamentele de uz veterinar și pentru cele de uz uman.

CAPITOLUL III

PROCEDURILE PRIVIND AUTORIZAȚIILE DE COMERCIALIZARE

Secțiunea 1

Autorizații de comercializare acordate prin procedură centralizată de către Agenția Europeană pentru Medicamente

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

(1) Autorizațiile de comercializare acordate prin procedură centralizată de către Agenția Europeană pentru Medicamente sunt valabile în Republica Moldova.

(2) Procedura centralizată de acordare a unei autorizații de comercializare se aplică în privința următoarelor medicamente de uz veterinar:

a) medicamentele de uz veterinar realizate cu ajutorul unuia dintre următoarele procese biotehnologice:

(i) tehnologia ADN-ului recombinant;

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

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

(b) medicamente de uz veterinar destinate în principal utilizării în scopul optimizării randamentului pentru a promova creșterea sau pentru a spori producția animalelor;

c) medicamentele de uz veterinar care conțin o substanță activă care nu a fost autorizată ca medicament de uz veterinar în Uniune Europeană sau Republica Moldova la data depunerii cererii;

d) medicamentele de uz veterinar biologice care conțin sau constau în țesuturi sau celule alogene obținute prin inginerie genetică;

e) medicamente de uz veterinar pentru terapiile noi.

(3) Literele (d) și (e) de la alineatul (2) nu se aplică în cazul medicamentelor de uz veterinar care constau exclusiv din componente sanguine.

(4) Pentru alte medicamente de uz veterinar, decât cele menționate la alineatul (2), se poate acorda o autorizație de comercializare prin procedură centralizată dacă

în Uniune Europeană sau Republica Moldova nu s-a acordat nicio altă autorizație de comercializare pentru medicamentul de uz veterinar respectiv.

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

(1) Cererea de acordare a unei autorizații de comercializare prin procedură centralizată se depune la autoritatea competentă, care v-a transmite cererea către Agenția Europeană pentru Medicamente. Cererea este însoțită de taxa datorată stabilită de către autoritatea competentă pentru analiza cererii prin această procedură.

(2) Cererea de acordare a unei autorizații de comercializare prin procedură centralizată pentru un medicament de uz veterinar precizează o singură denumire pentru medicamentul de uz veterinar care urmează să fie utilizată în întreaga Uniune Europeană și Republica Moldova.

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

(1) Autoritatea competentă analizează cererea prevăzută la articolul 43. Ca rezultat al evaluării pentru medicamentul de uz veterinar, elaborează un aviz care conține informațiile menționate la articolul 33 și v-a transmite cererea și avizul către Agenția Europeană pentru Medicamente.

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

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

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

(5) În cazul în care solicitantul nu a formulat notificarea scrisă în conformitate cu alineatul (4), Agenția Europeană pentru Medicamente transmite avizul său autoritatea competentă.

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

(7) Solicitantul depune la autoritatea competentă traducerile necesare ale rezumatului caracteristicilor produsului, ale prospectului și ale etichetei în conformitate cu articolul 7, în termenul stabilit de autoritatea competentă, dar cel târziu la data la care proiectul de decizie se recepționează de la Agenția Europeană pentru Medicamente, în conformitate cu alineatul (8) din prezentul articol.

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

(9) Pe baza proiectului său de decizie, autoritatea competentă, aprobă o decizie prin care acordă sau respinge o autorizație de comercializare prin procedură centralizată, în conformitate cu prezenta secțiune și pe baza avizului autoritatea competentă i Europeană pentru Medicamente,.

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

Articolul 45. Reexaminarea avizului autorității competente

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

(2) În termen de 90 de zile de la primirea motivelor detaliate ale cererii, autoritatea competentă transmite autoritatea competentă i Europene pentru

Medicamente pentru a își reexamina avizul. Concluziile la care s-a ajuns, precum și motivele care au stat la baza concluziilor respective se anexează la avizul său și fac parte integrantă din acesta.

(3) În termen de 15 zile de la reexaminarea avizului său, Agenția Europeană pentru Medicamente transmite avizul autorității competente și solicitantului.

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

Secțiunea 2

Autorizații de comercializare acordate prin procedură națională

Articolul 46. Domeniul de aplicare al autorizației de comercializare acordate prin procedură națională

(1) Cererea de acordare a unei autorizații de comercializare prin procedură națională se prezintă autorității competente. Autoritatea competentă acordă autorizația de comercializare în conformitate cu prezenta secțiune și cu dispozițiile naționale aplicabile. O autorizație de comercializare acordată prin procedură națională este valabilă în Republica Moldova.

(2) Autorizațiile de comercializare nu se acordă prin procedură națională pentru medicamentele de uz veterinar care intră sub incidența articolului 42 alineatul (2) sau pentru care a fost acordată o autorizație de comercializare prin procedură centralizată sau pentru care o cerere de acordare a unei autorizații de comercializare prin procedură națională este în curs de a fi analizată într-o țară la data cererii.

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

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

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

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

Secțiunea 3

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

Articolul 48. Domeniul de aplicare al autorizației de comercializare acordate prin procedură descentralizată

(1) Autorizațiile de comercializare se acordă prin procedură descentralizată de către autoritatea pe teritoriul căreia solicitantul dorește să obțină o autorizație de comercializare (denumite în continuare „autorități vizate”) în conformitate cu prezenta secțiune. Astfel de autorizații de comercializare acordate prin procedură descentralizată sunt valabile pe teritoriul țării vizate.

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

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

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

(2) Cererea menționează țările vizate.

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

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

(5) În termen de 90 de zile de la primirea raportului de evaluare menționat la alineatul (4), autoritățile competente din statele vizate examinează raportul de evaluare și informează autoritatea competentă din statul de referință dacă au obiecții sau nu cu privire la acesta pe motiv că medicamentul de uz veterinar ar prezenta un potențial risc grav pentru sănătatea oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu.

autoritatea competentă din statul de referință transmite autorităților competente din statele vizate și solicitantului raportul de evaluare care rezultă din această examinare.

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

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

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

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

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

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

Articolul 50. Cererea solicitantului de reexaminare a raportului de evaluare

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

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

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

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

Secțiunea 4

Recunoașterea reciprocă a autorizațiilor de comercializare acordate prin procedură națională

Articolul 51. Domeniul de aplicare al recunoașterii reciproce a autorizațiilor de comercializare acordate prin procedură națională

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Secțiunea 5

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

Articolul 53. Recunoașterea ulterioară a autorizațiilor de comercializare de către alte state vizate

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

a) listă cu toate deciziile de acordare, de suspendare sau de revocare a unor autorizații de comercializare pentru respectivul medicament de uz veterinar;

b) informații cu privire la modificările introduse de la acordarea autorizației de comercializare prin procedura descentralizată prevăzută la articolul 49 alineatul (7) sau prin procedura de recunoaștere reciprocă prevăzută la articolul 52 alineatul (8);

c) un raport de sinteză privind datele de farmacovigilență.

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

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

(4) Prin derogare de la alineatul (3) din prezentul articol, în cazul în care autoritatea competentă dintr-un alt stat vizat consideră justificată respingerea cererii de acordare a autorizației de comercializare pe motiv că medicamentul de uz veterinar ar prezenta un potențial risc grav pentru sănătatea oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu, în cel mult 60 de zile de la primirea, atât a datelor și informațiilor menționate la alineatul (1), cât și a raportului de evaluare actualizat menționat la alineatul (2) din prezentul articol, aceasta își exprimă obiecțiile și prezintă o expunere detaliată a motivelor autorității competente din statul de

referință menționate la articolul 49 sau articolul 52, după caz, autorităților competente din statele vizate, menționate la articolele respective, precum și solicitantului.

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

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

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

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

Secțiunea 6

Procedura de revizuire

Articolul 54. Procedura de revizuire

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

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

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

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

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

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

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

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

(8) Autoritatea competentă poate cere clarificări din partea autorităților competente din alte state. Termenul prevăzut la alineatul (7) se suspendă până la prezentarea clarificărilor.

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

(10) Pe baza proiectului său de decizie, autoritatea competentă, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, adoptă o decizie de acordare, modificare, respingere sau revocare a autorizației de comercializare sau de respingere a modificării.

CAPITOLUL IV

Măsuri ulterioare acordării autorizației de comercializare

Secțiunea 1

Baza de date privind produsele

Articolul 55. Baza de date cuprinzând medicamentele de uz veterinar

(1) Autoritatea competentă înființează și menține o bază de date cuprinzând medicamentele de uz veterinar (denumită în continuare „baza de date de produse”).

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

a) pentru medicamentele de uz veterinar autorizate de către autoritatea competentă :

(i) denumirea medicamentului de uz veterinar;
(ii) substanța sau substanțele active și concentrația medicamentului de uz veterinar;

(iii) rezumatul caracteristicilor produsului;

(iv) prospectul;

(v) raportul de evaluare;

(vi) lista locurilor de fabricație ale medicamentului de uz veterinar; și

(vii) data introducerii pe piață a medicamentului de uz veterinar;

b) pentru medicamentele de uz veterinar homeopate înregistrate în conformitate cu capitolul V de către autoritățile competente:

(i) denumirea medicamentului de uz veterinar homeopat înregistrat;

(ii) prospectul; și

(iii) listele locurilor de fabricație a medicamentului de uz veterinar homeopat înregistrat;

c) medicamentele de uz veterinar care pot fi utilizate în conformitate cu articolul 5 alineatul (6);

d) volumul anual al vânzărilor și informații privind disponibilitatea pentru fiecare medicament de uz veterinar.

(3) Guvernul adoptă măsurile și modalitățile practice cu privire la:

a) specificațiile tehnice privind baza de date de produse, inclusiv mecanismul de schimb electronic de date pentru schimbul cu sistemele naționale existente și formatul pentru depunerea electronică;

b) modalitățile practice de funcționare a bazei de date de produse, în special pentru a asigura protecția informațiilor comerciale confidențiale și securitatea schimbului de informații;

c) specificațiile detaliate ale informațiilor care trebuie incluse, actualizate și partajate în baza de date de produse și persoanele responsabile în acest sens;

d) procedurile pentru situații de urgență care să fie aplicate în caz de indisponibilitate a oricăreia dintre funcționalitățile bazei de date de produse;

e) dacă este necesar, datele care trebuie incluse în baza de date de produse în plus față de informațiile menționate la alineatul (2) din prezentul articol.

Articolul 56. Accesul la baza de date de produse

(1) Autoritatea competentă are acces deplin la informațiile din baza de date de produse.

(2) Deținătorii autorizațiilor de comercializare au acces deplin la informațiile din baza de date de produse cu privire la autorizațiile de comercializare ale acestora.

(3) Publicul are acces la informațiile din baza de date de produse, fără a avea posibilitatea de a modifica informațiile, în ceea ce privește lista de medicamente de uz veterinar, rezumatul caracteristicilor produselor, prospectele și la rapoartele de evaluare după ce au fost eliminate toate informațiile comerciale confidențiale de către autoritatea competentă .

Secțiunea 2

Colectarea datelor de către autoritatea competentă și responsabilitățile deținătorilor autorizațiilor de comercializare

Articolul 57. Colectarea datelor privind medicamentele de uz veterinar antimicrobiene utilizate la animale

(1) Autoritatea competentă colectează date relevante și comparabile privind volumul și utilizarea produselor medicinale antimicrobiene la animale, pentru a

permite în special evaluarea directă sau indirectă a utilizării unor astfel de produse la animalele de la care se obțin produse alimentare, la nivel de fermă, în conformitate cu prezentul articol și în termenele stabilite la alineatul (5).

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

(3) Guvernul adoptă norme privind:

a) tipurile de produse medicinale antimicrobiene utilizate la animale pentru care se colectează date;

b) măsurile de asigurare a calității pe care autoritatea competentă trebuie să le pună în aplicare pentru a asigura calitatea și comparabilitatea datelor; și

c) normele privind metodele de colectare a datelor referitoare la utilizarea produselor medicinale antimicrobiene utilizate la animale și metoda de transfer a acestor date către autoritatea competentă .

(4) Autoritatea competentă stabilește formatul privind datele care trebuie colectate în conformitate cu prezentul articol.

(5) Autoritatea competentă este autorizată să aplice o abordare graduală etapizată în ceea ce privește obligațiile prevăzute în prezentul articol, astfel încât:

a) în termen de un an de la intrarea în vigoare a prezentei legi, datele să fie colectate cel puțin pentru speciile și categoriile incluse în legislația națională cu privire la aprobarea programului național pentru supravegherea și combaterea rezistenței antimicrobiene;

b) în termen de un an de la intrarea în vigoare a prezentei legi, datele să fie colectate pentru toate speciile de animale de la care se obțin produse alimentare;

c) în termen de un an de la intrarea în vigoare a prezentei legi, datele să fie colectate pentru celelalte animale care sunt crescute sau deținute.

(6) Nicio dispoziție de la alineatul (5) litera (c) nu se interpretează ca incluzând obligația de a colecta date de la persoanele fizice care dețin animale de companie.

Articolul 58. Responsabilitățile deținătorilor autorizațiilor de comercializare

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

(2) Deținătorul autorizației de comercializare asigură aprovizionarea adecvată și continuă cu medicamentele de uz veterinar, în limitele responsabilităților sale.

(3) După acordarea unei autorizații de comercializare, deținătorul autorizației de comercializare ia în considerare progresele științifice și tehnice în ceea ce privește metodele de fabricație și de control menționate în cererea pentru respectiva autorizație de comercializare, și introduce orice modificare necesară pentru a permite ca medicamentul de uz veterinar să fie fabricat și controlat prin utilizarea unor metode științifice general acceptate. Introducerea unor astfel de modificări este supusă procedurilor menționate în secțiunea 3 din prezentul capitol.

(4) Deținătorul autorizației de comercializare se asigură că rezumatul caracteristicilor produsului, prospectul și eticheta sunt actualizate în funcție de cunoștințele științifice actuale.

(5) Deținătorul autorizației de comercializare nu introduce medicamente de uz veterinar generice și medicamente de uz veterinar hibride pe piață până la expirarea perioadei de protecție a documentației tehnice pentru medicamentul de uz veterinar de referință, astfel cum se prevede la articolele 39 și 40.

(6) Deținătorul autorizației de comercializare înregistrează în baza de date a produselor datele la care medicamentele de uz veterinar autorizate sunt introduse pe piață, informațiile privind disponibilitatea fiecărui medicament de uz și, după caz, data oricărei suspendări sau revocări a autorizațiilor de comercializare în cauză.

(7) La cererea autorităților competente, deținătorul autorizației de comercializare pune la dispoziția acestora cantități suficiente de probe pentru a permite efectuarea de controale privind medicamentele de uz veterinar introduse pe piață.

(8) La cererea unei autorități competente, deținătorul autorizației de comercializare asigură expertiza tehnică pentru a facilita punerea în aplicare a metodei de analiză pentru detectarea reziduurilor de medicamente de uz veterinar în laboratorul de referință desemnat în temeiul Legii nr.82/2024 privind controalele oficiale în domeniul agroalimentar.

(9) La cererea autorității competente, deținătorul autorizației de comercializare transmite, în termenul stabilit în cererea respectivă, date care demonstrează că balanța beneficiu-risc rămâne favorabilă.

(10) Deținătorul autorizației de comercializare informează fără întârziere autoritatea competentă care a acordat autorizația de comercializare, după caz, cu privire la orice interdicție sau restricție impusă de către o autoritate competentă sau de către o autoritate a unei stat, și cu privire la orice alte informații noi care ar putea influența evaluarea beneficiilor și a riscurilor medicamentului de uz veterinar în cauză, inclusiv cu privire la cele care rezultă din procesul de gestionare a semnalelor desfășurat în conformitate cu articolul 81.

(11) Deținătorul autorizației de comercializare pune la dispoziția autorității competente, în termenul stabilit, toate datele aflate în posesia sa referitoare la volumul de vânzări al medicamentului de uz veterinar în cauză.

(12) Deținătorul autorizației de comercializare înregistrează în baza de date a produselor volumul anual de vânzări pentru fiecare dintre medicamentele de uz veterinar.

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

Articolul 59. Întreprinderile mici și mijlocii

Autoritatea competentă, aplică în conformitate cu dreptul intern, măsurile adecvate pentru a consilia întreprinderile mici și mijlocii cu privire la respectarea cerințelor prezentei legi.

Secțiunea 3

Modificarea condițiilor autorizațiilor de comercializare

Articolul 60. Variații

(1) Autoritatea competentă aprobă listele cu variațiile care nu necesită evaluare.

(2) Autoritatea competentă ia în considerare următoarele criterii atunci când adoptă respectivele acte de punere în aplicare menționate la alineatul (1):

a) necesitatea unei evaluări științifice a modificărilor pentru a determina riscul pentru sănătatea publică sau a animalelor sau pentru mediu;

b) dacă modificările au sau nu un impact asupra calității, siguranței sau eficacității medicamentului de uz veterinar;

c) dacă modificările implică doar o modificare minoră a rezumatului caracteristicilor produsului;

d) dacă modificările sunt de natură administrativă.

Articolul 61. Variații care nu necesită evaluare

(1) În cazul în care în lista întocmită în conformitate cu articolul 60 alineatul (1) este inclusă o variație, deținătorul autorizației de comercializare înregistrează modificarea, inclusiv, după caz, rezumatul caracteristicilor produsului, eticheta sau

prospectul, în limbile menționate la articolul 7, în baza de date de produse, în termen de 30 de zile de la punerea în aplicare a variației respective.

(2) Dacă este necesar, autoritățile competente sau, în cazul în care medicamentul de uz veterinar este autorizat în conformitate cu procedura centralizată de acordare a autorizației de comercializare, autoritatea competentă, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, modifică autorizația de comercializare în conformitate cu modificarea înregistrată potrivit alineatului (1) din prezentul articol.

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

Articolul 62. Cererea pentru variații care necesită evaluare

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

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

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

Articolul 63. Modificări subsecvente ale informațiilor despre produs

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

Articolul 64. Grupuri de variații

Atunci când deținătorul autorizației de comercializare solicită mai multe variații care nu figurează în lista întocmită în conformitate cu articolul 60 alineatul (1) cu privire la aceeași autorizație de comercializare sau o variație care nu figurează

în această listă, cu privire la mai multe autorizații diferite de comercializare, deținătorul autorizației de comercializare poate depune o singură cerere pentru toate variațiile.

Articolul 65. Procedura de repartizare a sarcinilor

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

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

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

(4) Autoritatea competentă aprobă măsurile necesare referitoare la funcționarea procedurii de repartizare a sarcinilor.

Articolul 66. Procedura privind variațiile care necesită evaluare

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

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

(3) Autoritatea competentă convenită în conformitate cu articolul 65 alineatul (3) sau autoritatea competentă din statul de referință, după caz, evaluează cererea și, respectiv, întocmește un raport de evaluare sau un aviz, în conformitate cu articolul 33, cu privire la modificare. Acest raport de evaluare sau aviz se întocmește în termen de 60 zile de la primirea unei cereri valide. În cazul în care

evaluarea unei cereri necesită mai mult timp din cauza complexității sale, autoritatea competentă poate prelungi acest termen la 90 de zile. Într-un astfel de caz, autoritatea competentă relevantă sau autoritatea competentă, după caz, informează deținătorul autorizației de comercializare în consecință.

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

(5) În cazul în care avizul menționat la alineatul (3) este pregătit de către autoritatea competentă, aceasta îl transmite autoritatea competentă Europene pentru Medicamente și deținătorului autorizației de comercializare.

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

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

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

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

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

(11) În termen de 60 de zile de la primirea motivelor cererii de reexaminare, autoritatea competentă, autoritatea competentă convenită în conformitate cu articolul 65 alineatul (3), după caz, reexaminează punctele din aviz sau din raportul de evaluare identificate în cererea de reexaminare prezentată de deținătorul

autorizației de comercializare și adoptă un aviz sau un raport de evaluare reexaminat. Motivarea concluziilor se anexează la avizul sau la raportul de evaluare reexaminat.

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

(1) În termen de 30 de zile de la finalizarea procedurii prevăzute la articolul 66 și de la primirea din partea deținătorului autorizației de comercializare a traducerilor complete ale rezumatului caracteristicilor produsului, etichetei și prospectului, autoritatea competentă, sau autoritățile competente din statele incluse pe listă în conformitate cu articolul 62 alineatul (2) litera (e), după caz, modifică autorizația de comercializare sau resping variația în conformitate cu avizul sau raportul de evaluare menționat la articolul 66 și informează deținătorul autorizației de comercializare cu privire la motivele respingerii.

(2) În cazul unei autorizații de comercializare prin procedură centralizată, Agenția Europeană pentru Medicamente elaborează un proiect al deciziei care urmează să fie adoptată în ceea ce privește variația. În cazul în care proiectul de decizie nu este în concordanță cu avizul autoritatea competentă i Europene pentru Medicamente, autoritatea competentă furnizează o explicație detaliată a motivelor pentru nerespectarea avizului autoritatea competentă i Europene pentru Medicamente.

Autoritatea competentă, adoptă o decizie de modificare a autorizației de comercializare sau de respingere a variației.

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

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

Articolul 68. Punerea în aplicare a variațiilor care necesită evaluare

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

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

Secțiunea 4

Armonizarea rezumatelor caracteristicilor produsului pentru produsele autorizate prin procedură națională

Articolul 69. Domeniul de aplicare al armonizării rezumatelor caracteristicilor produsului pentru un medicament de uz veterinar

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

a) medicamentele de uz veterinar de referință care au aceeași compoziție calitativă și cantitativă în substanțe active și aceeași formă farmaceutică și pentru care s-au acordat autorizații de comercializare în conformitate cu articolul 47 în state diferite pentru același deținător de autorizație de comercializare;

b) medicamentele de uz veterinar generice și hibride.

Articolul 70. Procedura de armonizare a rezumatelor caracteristicilor produsului pentru medicamentele de uz veterinar de referință

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

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

(3) Ținând seama de listele furnizate de autoritatea competentă în conformitate cu alineatul (1) sau de orice cerere primită de la un deținător de autorizație de comercializare în conformitate cu alineatul (2), grupul de coordonare elaborează anual și publică o listă a medicamentelor de uz veterinar de referință ale căror rezumate ale caracteristicilor produsului fac obiectul armonizării și desemnează autoritatea competentă de referință pentru fiecare medicament de uz veterinar de referință în cauză.

(4) La întocmirea listei medicamentelor de uz veterinar de referință ale căror rezumate ale caracteristicilor produsului fac obiectul armonizării, grupul de coordonare poate decide să acorde prioritate lucrărilor sale referitoare la armonizarea rezumatelor caracteristicilor produsului ținând cont de recomandările autorității competente cu privire la clasa sau grupa de medicamente de uz veterinar de referință

care sunt armonizate în scopul protejării sănătății oamenilor sau animalelor sau a mediului, incluzând măsuri de prevenire a riscului de mediu.

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

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

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

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

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

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

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

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

Articolul 71. Procedura de armonizare a rezumatelor caracteristicilor produsului pentru medicamentele de uz veterinar generice și hibride

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

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

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

(3) Deținătorii autorizațiilor de comercializare pentru medicamente de uz veterinar generice și hibride se asigură că rezumatele caracteristicilor produsului cu privire la produsele lor sunt, în esență, similare cu cele ale medicamentelor de uz veterinar de referință.

Articolul 72. Documentația privind siguranța pentru mediu și evaluarea riscurilor pentru mediu ale anumitor medicamente de uz veterinar

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

În cazul în care medicamentul de uz veterinar de referință este identificat ca fiind potențial dăunător pentru mediu și nu a făcut obiectul unei evaluări a riscurilor pentru mediu, autoritatea competentă solicită deținătorului autorizației de comercializare să actualizeze documentația relevantă privind siguranța pentru mediu menționată la articolul 8 alineatul (1) litera (b), ținând seama de revizuirea menționată la articolul 152, precum și, dacă este cazul, evaluarea riscurilor pentru mediu ale medicamentelor de uz veterinar generice ale medicamentelor de uz veterinar de referință.

Secțiunea 5

Farmacovigilență

Articolul 73. Sistemul de farmacovigilență

(1) Autoritatea competentă creează și menține un sistem de farmacovigilență pentru a îndeplini sarcini de farmacovigilență cu privire la siguranța și eficacitatea medicamentelor de uz veterinar autorizate în scopul de a asigura o evaluare continuă a balanței beneficiu-risc.

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

a) orice reacție nefavorabilă și neintenționată apărută la orice animal determinată de un medicament de uz veterinar;

b) orice constatare privind ineficacitatea unui medicament de uz veterinar după administrarea acestuia la un animal, indiferent dacă este sau nu este în concordanță cu rezumatul caracteristicilor produsului;

c) orice incidente de mediu observate în urma administrării unui medicament de uz veterinar la un animal;

d) orice reacție nocivă apărută la oameni expuși la un medicament de uz veterinar;

e) orice constatare a unei substanțe active din punct de vedere farmacologic sau a unui reziduu marker într-un produs de origine animală care depășește limitele maxime de reziduuri stabilite în conformitate Regulamentului privind măsurile și procedurile de stabilire a limitelor maxime admise de reziduuri ale substanțelor farmacologic active în produsele alimentare de origine animală după respectarea perioadei de așteptare stabilite;

f) orice transmitere suspectată a unui agent infecțios prin intermediul unui medicament de uz veterinar;

g) orice reacție nefavorabilă și neintenționată apărută la un animal determinată de un medicament de uz uman.

Articolul 74. Baza de date de farmacovigilență

(1) Autoritatea competentă creează și menține o bază de date a privind farmacovigilența pentru raportarea și înregistrarea evenimentelor adverse suspectate menționate la articolul 73 alineatul (2) (denumită în continuare „baza de date de farmacovigilență”), care include, de asemenea, informații referitoare la persoana calificată responsabilă de farmacovigilență astfel cum este menționată la articolul 77 alineatul (8), numerele de referință ale dosarului standard al sistemului de farmacovigilență, rezultatele și efectele procesului de gestionare a semnalelor și rezultatele inspecțiilor de farmacovigilență în conformitate cu articolul 126.

(2) Baza de date de farmacovigilență se interconectează cu baza de date de produse menționată la articolul 55.

(3) Autoritatea competentă elaborează specificațiile funcționale pentru baza de date de farmacovigilență.

(4) Autoritatea competentă se asigură că informațiile raportate sunt înscrise în baza de date de farmacovigilență și sunt accesibile în conformitate cu articolul 75.

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

Articolul 75. Accesul la baza de date de farmacovigilență

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

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

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

a) numărul și, în cel mult doi ani de la intrarea în vigoare a prezentei legi, incidența evenimentelor adverse suspectate raportate în fiecare an, defalcate pe medicament de uz veterinar, specie de animale și tip de eveniment advers suspectat;

b) rezultatele și efectele menționate la articolul 81 alineatul (1) care decurg din procesul de gestionare a semnalelor realizat de deținătorul autorizației de comercializare pentru medicamentele de uz veterinar sau grupele de medicamente de uz veterinar.

Articolul 76. Raportarea și înregistrarea evenimentelor adverse suspectate

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

(2) Deținătorii autorizațiilor de comercializare înregistrează în baza de date de farmacovigilență toate evenimentele adverse suspectate care le-au fost raportate și care au avut loc într-o țară sau care au fost publicate în literatura științifică de

specialitate cu privire la medicamentelor de uz veterinar ale lor autorizate, fără întârziere și în cel mult 30 de zile de la primirea raportului privind evenimentele adverse suspectate.

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

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

Articolul 77. Responsabilitățile privind farmacovigilența ale deținătorului autorizației de comercializare

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

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

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

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

(5) Deținătorul autorizației de comercializare respectă bunele practici de farmacovigilență pentru medicamentele de uz veterinar.

(6) Guvernul adoptă măsurile privind bunele practici de farmacovigilență pentru medicamentele de uz veterinar și, de asemenea, privind formatul și conținutul dosarului standard al sistemului de farmacovigilență și rezumatul acestuia.

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

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

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

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

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

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

Articolul 78. Persoana calificată responsabilă de farmacovigilență

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

a) elaborează și menține dosarul standard al sistemului de farmacovigilență;

b) atribuie numere de referință dosarului standard al sistemului de farmacovigilență și comunică bazei de date de farmacovigilență numărul de referință cu privire la fiecare produs;

c) notifică autoritatea competentă, după caz, date cu privire la locul de operare;

d) înființează și menține un sistem care asigură faptul că toate evenimentele adverse suspectate care sunt aduse la cunoștința deținătorului autorizației de comercializare sunt colectate și înregistrate astfel încât să fie accesibile;

e) compilează rapoartele privind evenimentele adverse suspectate menționate la articolul 76 alineatul (2), evaluându-le, dacă este necesar, și înregistrându-le în baza de date de farmacovigilență;

f) se asigură că la orice solicitare din partea autorităților competente privind transmiterea de informații suplimentare necesare pentru evaluarea balanței beneficiu-risc a unui medicament de uz veterinar se răspunde prompt și complet;

g) furnizează autorităților competente, orice alte informații relevante pentru detectarea unei modificări a balanței beneficiu-risc a unui medicament de uz veterinar, inclusiv informații corespunzătoare privind studiile de supraveghere ulterioare introducerii pe piață;

h) aplică procesul de gestionare a semnalelor menționat la articolul 81 și se asigură că există modalitățile practice necesare pentru îndeplinirea responsabilităților menționate la articolul 77 alineatul (4);

i) monitorizează sistemul de farmacovigilență și se asigură că, dacă este necesar, este pregătit și pus în aplicare un plan adecvat de acțiuni preventive sau corective și, dacă este necesar, asigură modificarea dosarului standard al sistemului de farmacovigilență;

j) se asigură că întreg personalul deținătorului autorizației de comercializare implicat în efectuarea activităților de farmacovigilență beneficiază de instruire continuă;

k) comunică autorităților competente orice măsură de reglementare care este luată într-o țară și care are legătură cu datele de farmacovigilență, în termen de 21 de zile de la primirea informațiilor respective.

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

Articolul 79. Responsabilitățile privind farmacovigilența ale autorității competente

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

(2) Autoritatea competentă poate impune cerințe specifice medicilor veterinari și altor membri ai personalului din domeniul sănătății cu privire la

raportarea evenimentelor adverse suspectate. Autoritatea competentă poate organiza reuniuni sau o rețea pentru grupurile de medici veterinari sau alți membri ai personalului din domeniul sănătății, în cazul în care există o nevoie specifică pentru colectarea, centralizarea sau analizarea datelor specifice de farmacovigilență.

(3) Autoritatea competentă face publice toate informațiile importante privind evenimentele adverse referitoare la utilizarea unui medicament de uz veterinar. Aceasta se realizează în timp util prin orice mijloace de comunicare aflate la dispoziția publicului, notificând în prealabil sau simultan deținătorul autorizației de comercializare.

(4) Autoritatea competentă verifică, prin intermediul controalelor și inspecțiilor menționate la articolele 123 și 126, dacă deținătorii autorizațiilor de comercializare respectă cerințele privind farmacovigilența prevăzute în prezenta secțiune.

(5) Autoritatea competentă stabilește procedurile necesare pentru a evalua evenimentele adverse suspectate care i-au fost raportate referitor la medicamentele de uz veterinar autorizate prin procedură centralizată și propune măsuri de gestionare a riscurilor. Autoritatea competentă ia măsurile adecvate menționate la articolele 129, 130 și 134 cu privire la autorizațiile de comercializare.

(6) Autoritatea competentă poate oricând să solicite deținătorului autorizației de comercializare să transmită o copie a dosarului standard al sistemului de farmacovigilență. Deținătorul autorizației de comercializare transmite copia respectivă în termen de cel mult șapte zile de la primirea solicitării.

Articolul 80. Delegarea atribuțiilor care revin autorității competente

(1) Autoritatea competentă poate delega oricare dintre atribuțiile care îi revin în conformitate cu articolul 79 unei organism delegat, cu acordul scris al acesteia din urmă.

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

Articolul 81. Procesul de gestionare a semnalelor

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

(2) În cazul în care rezultatul procesului de gestionare a semnalelor identifică o modificare a balanței beneficiu-risc sau un nou risc, deținătorii autorizațiilor de

comercializare notifică, fără întârziere și cel târziu în termen de 30 de zile și iau măsurile necesare în conformitate cu articolul 77 alineatul (10).

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

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

(3) Autoritatea competentă poate decide să realizeze un proces specific de gestionare a semnalelor dedicat unui anumit medicament de uz veterinar sau unui grup de medicamente de uz veterinar.

(4) În sensul alineatului (3), autoritatea competentă și grupul de coordonare împart sarcinile legate de procesul specific de gestionare a semnalelor și selectează în comun, pentru fiecare medicament de uz veterinar sau fiecare grup de medicamente de uz veterinar, persoane ca fiind responsabile de acest proces specific de gestionare a semnalelor.

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

(6) În cazul în care autoritatea competentă consideră că sunt necesare măsuri ulterioare, acestea iau măsurile adecvate menționate la articolele 129, 130 și 134.

Secțiunea 6

Sesizările în interesul autorității competente

Articolul 82. Domeniul de aplicare al sesizării în interesul autorității competente

(1) În cazul în care sunt implicate interesele autorității competente, în special cele privind sănătatea publică sau a animalelor sau privind mediul, referitoare la calitatea, siguranța sau eficacitatea medicamentelor de uz veterinar, deținătorul autorizației de comercializare, una sau mai multe dintre autoritățile competente din unul sau mai multe țări pot sesiza autoritatea competentă pentru aplicarea procedurii stabilite la articolul 83. Obiectul sesizării se identifică în mod clar.

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

(3) Deținătorii autorizațiilor de comercializare transmit autorității competente, la cererea acesteia, toate informațiile disponibile referitoare la sesizarea în interesul autorității competente.

(4) Autoritatea competentă poate limita sesizarea la anumite părți din condițiile autorizației de comercializare.

Articolul 83. Procedura de sesizare în interesul autoritatea competentă i

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

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

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

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

(5) În termen de 15 zile de la adoptarea de către comitet, autoritatea competentă transmite avizul comitetului statelor interesate și deținătorilor autorizațiilor de comercializare în cauză, împreună cu un raport de evaluare a unui sau a mai multor medicamente de uz veterinar și cu motivele concluziilor acestuia.

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

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

Articolul 84. Decizia adoptată ca urmare a sesizării în interesul autoritatea competentă i

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

(2) Autoritatea competentă transmite proiectul de decizie țărilor interesate.

(3) Autoritatea competentă, aprobă o decizie cu privire la sesizarea în interesul ei. Dacă nu se specifică altfel în notificarea de sesizare în conformitate cu articolul 82, decizia autorității competente se aplică medicamentelor de uz veterinar vizate de sesizare.

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

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

(6) În cazul medicamentelor de uz veterinar autorizate prin procedură centralizată vizate de sesizare, autoritatea competentă își transmite decizia menționată la alineatul (3) deținătorului autorizației de comercializare și o comunică, de asemenea, statelor interesate.

(7) Medicamentele de uz veterinar autorizate prin procedură națională care au făcut obiectul unei proceduri de sesizare se transferă la o procedură de recunoaștere reciprocă.

CAPITOLUL V

MEDICAMENTELE DE UZ VETERINAR HOMEOPATE

Articolul 85. Medicamentele de uz veterinar homeopate

(1) Medicamentele de uz veterinar homeopate care îndeplinesc condițiile prevăzute la articolul 86 se înregistrează în conformitate cu articolul 87.

(2) Medicamentele de uz veterinar homeopate care nu îndeplinesc condițiile prevăzute la articolul 86 intră sub incidența articolului 5.

Articolul 86. Înregistrarea medicamentelor de uz veterinar homeopate

(1) Un medicament de uz veterinar homeopat care îndeplinește toate condițiile de mai jos face obiectul unei proceduri de înregistrare:

a) se administrează pe o cale descrisă în Farmacopeea europeană sau, în absența ei, în farmacopeile utilizate în mod oficial;

b) are un grad de diluție suficient pentru a garanta siguranța acestuia și nu conține mai mult de o parte la 10 000 de tinctură-mamă;

c) pe eticheta acestuia sau în orice alte informații referitoare la acesta nu figurează nicio indicație terapeutică.

(2) Autoritatea competentă poate stabili proceduri pentru înregistrarea medicamentelor de uz veterinar homeopate, în plus față de cele prevăzute în prezentul capitol.

Articolul 87. Cererea și procedura de înregistrare a medicamentelor de uz veterinar homeopate

(1) Cererea de înregistrare a unui medicament de uz veterinar homeopat este însoțită de următoarele documente:

a) denumirea științifică, sau o altă denumire dintr-o farmacopee, a sușei sau a sușelor homeopate, împreună cu precizarea căii de administrare, a formei farmaceutice și a gradului de diluție care urmează a fi înregistrate;

b) un dosar care descrie modul în care sunt obținute și controlate sușa sau sușele homeopate și care justifică utilizarea homeopată a acesteia sau a acestora, pe baza unei bibliografii adecvate; în cazul medicamentelor de uz veterinar homeopate care conțin substanțe biologice, o descriere a măsurilor luate pentru a se asigura absența agenților patogeni;

c) dosarul privind fabricația și controlul pentru fiecare formă farmaceutică și o descriere a metodei de diluție și de potențare;

d) autorizația de fabricație a medicamentelor de uz veterinar homeopate în cauză;

e) copii ale înregistrărilor obținute pentru aceleași medicamente de uz veterinar homeopate în alte state ;

f) textul care trebuie să apară pe prospectul, pe ambalajul secundar și pe ambalajul primar ale medicamentelor de uz veterinar homeopate care urmează să fie înregistrate;

g) date referitoare la stabilitatea medicamentului de uz veterinar homeopat;

h) în cazul medicamentelor de uz veterinar homeopate destinate speciilor de animale de la care se obțin produse alimentare, substanțele active sunt acele substanțe active din punct de vedere farmacologic care sunt permise în conformitate cu Regulamentul privind măsurile și procedurile de stabilire a limitelor maxime admise de reziduuri ale substanțelor farmacologic active în produsele alimentare de origine animală.

(2) O cerere de înregistrare se poate referi la o serie de medicamente de uz veterinar homeopate cu aceeași formă farmacologică și derivate din aceeași/aceleași sușă/sușe homeopată/homeopate.

(3) Autoritatea competentă poate stabili condițiile în care medicamentul de uz veterinar homeopat înregistrat poate fi pus la dispoziție.

(4) Procedura de înregistrare a unui medicament de uz veterinar homeopat se finalizează în termen de 90 de zile de la depunerea unei cereri valide.

(5) Deținătorul înregistrării unui medicament de uz veterinar homeopat are aceleași obligații ca deținătorul autorizației de comercializare, sub rezerva articolului 2 alineatul (5).

(6) Înregistrarea unui medicament de uz veterinar homeopat se acordă numai unui solicitant stabilit în Republica Moldova. Cerința de a fi stabilit în Republica Moldova se aplică și deținătorilor înregistrării.

CAPITOLUL VI

FABRICAREA, IMPORTUL ȘI EXPORTUL

Articolul 88. Autorizațiile de fabricație

(1) Este necesară o autorizație de fabricație pentru a efectua oricare dintre următoarele activități:

a) fabricarea medicamentelor de uz veterinar, chiar dacă sunt destinate numai pentru export;

b) implicarea în orice parte a procesului de fabricație a unui medicament de uz veterinar sau de aducere a unui medicament de uz veterinar în starea sa finală, inclusiv implicarea în prelucrarea, asamblarea, ambalarea și reambalarea, etichetarea și reetichetarea, depozitarea, sterilizarea, testarea sau eliberarea acestuia pentru a fi pus la dispoziție ca parte a respectivului proces; sau

c) importul de medicamente de uz veterinar.

(2) Fără a aduce atingere alineatului (1) de la prezentul articol, Guvernul poate decide că nu este necesară o autorizație de fabricație pentru prepararea, divizarea, modificările ambalajului sau ale prezentării medicamentelor de uz

veterinar, dacă procesele respective se realizează doar pentru vânzarea cu amănuntul direct către public în conformitate cu articolele 103 și 104.

(3) În cazul în care se aplică alineatul (2), prospectul se furnizează pentru fiecare parte separată, iar numărul seriei și data expirării se indică în mod clar.

(4) Autoritatea competentă înregistrează autorizațiile de fabricație pe care le acordă în baza de date privind fabricarea și distribuția angro creată în conformitate cu articolul 91.

(5) Autorizațiile de fabricație sunt valabile pe întreg teritoriul Republicii Moldova.

Articolul 89. Cererea de acordare a unei autorizații de fabricație

(1) Cererea de acordare a unei autorizații de fabricație se depune la autoritatea competentă .

(2) O cerere de acordare a unei autorizații de fabricație conține cel puțin următoarele informații:

- a) medicamentele de uz veterinar care urmează să fie fabricate sau importate;
- b) numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social al solicitantului;
- c) formele farmaceutice care urmează să fie fabricate sau importate;
- d) detalii despre locul în care urmează să fie fabricate sau importate medicamentele de uz veterinar;
- e) o declarație privind faptul că solicitantul îndeplinește cerințele prevăzute la articolele 93 și 97.

Articolul 90. Procedura de acordare a autorizațiilor de fabricație

(1) Înainte de acordarea unei autorizații de fabricație, autoritatea competentă efectuează o inspecție a locului de fabricație.

(2) Autoritatea competentă poate cere solicitantului să transmită informații suplimentare celor furnizate în cerere în temeiul articolului 89. În cazul în care autoritatea competentă își exercită acest drept, termenul prevăzut la alineatul (4) din prezentul articol se suspendă sau se revocă până când solicitantul transmite informațiile suplimentare necesare.

(3) O autorizație de fabricație este valabilă numai pentru locul de fabricație și formele farmaceutice specificate în cererea menționată la articolul 89.

(4) Autoritatea competentă stabilește procedurile de acordare sau de respingere a autorizațiilor de fabricație. Durata acestor proceduri nu depășește 90 de zile de la primirea de către autoritatea competentă a unei cereri de autorizație de fabricație.

(5) O autorizație de fabricație poate fi acordată provizoriu, cu condiția ca solicitantul să întreprindă acțiuni sau să introducă anumite proceduri într-un termen determinat. În cazul în care o autorizație de fabricație a fost acordată provizoriu, aceasta se suspendă sau se revocă în cazul în care cerințele nu sunt respectate.

Articolul 91. Baza de date privind fabricația și distribuția angro

(1) Autoritatea competentă înființează și menține o bază de date privind fabricația, importul și distribuția angro (denumită în continuare „baza de date privind fabricația și distribuția angro”).

(2) Baza de date privind fabricația și distribuția angro include informații cu privire la acordarea, suspendarea sau revocarea de către autoritățile competente a autorizațiilor de fabricație, a autorizațiilor de distribuție angro, a certificatelor de bună practică de fabricație, precum și a înregistrărilor producătorilor, importatorilor și distribuitorilor de substanțe active.

(3) Autoritatea competentă înregistrează în baza de date privind fabricarea și distribuția angro informațiile despre autorizațiile de fabricație și distribuție angro și certificatele acordate în conformitate cu articolele 90, 94 și 100, împreună cu informații referitoare la importatorii, producătorii și distribuitorii de substanțe active înregistrați în conformitate cu articolul 95.

(4) Autoritatea competentă elaborează specificații funcționale, inclusiv formatul pentru transmiterea datelor pe cale electronică, pentru baza de date privind fabricația și distribuția angro.

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

(6) Autoritatea competentă are acces deplin la baza de date privind fabricația și distribuția angro.

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

Articolul 92. Modificarea, la cerere, a autorizațiilor de fabricație

(1) În cazul în care deținătorul unei autorizații de fabricație solicită o modificare a respectivei autorizații de fabricație, durata procedurii de examinare a unei astfel de cereri nu depășește 30 de zile de la data la care autoritatea competentă primește cererea. În cazuri justificate, inclusiv atunci când este necesară o inspecție, Autoritatea competentă poate prelungi această perioadă cu 90 de zile.

(2) Cererea menționată la alineatul (1) include o descriere a modificării solicitate.

(3) În termenul menționat la alineatul (1), autoritatea competentă poate solicita deținătorului unei autorizații de fabricație să transmită informații

suplimentare într-un termen stabilit și poate decide să efectueze o inspecție. Procedura se suspendă până sunt furnizate informațiile suplimentare.

(4) Autoritatea competentă evaluează cererea menționată la alineatul (1), informează deținătorul autorizației de fabricație cu privire la rezultatul evaluării și, dacă este cazul, modifică autorizația de fabricație și actualizează, dacă este cazul, baza de date privind fabricația și distribuția angro.

Articolul 93. Obligațiile deținătorului unei autorizații de fabricație

(1) Deținătorul unei autorizații de fabricație:

a) are la dispoziția sa spații adecvate și suficiente, echipamente tehnice și instalații de testare pentru activitățile menționate în autorizația sa de fabricație;

b) are la dispoziția sa serviciile a cel puțin unei persoane calificate menționate la articolul 97 și se asigură că persoana calificată își desfășoară activitatea cu respectarea acestui articol;

c) acordă posibilitatea persoanei calificate menționate la articolul 97 să își îndeplinească sarcinile, în special acordându-i acces la toate documentele și spațiile necesare și punându-i la dispoziție toate echipamentele tehnice și instalațiile de testare necesare;

d) notifică autoritatea competentă cu cel puțin 30 de zile înainte de înlocuirea persoanei calificate menționate la articolul 97 sau, în cazul în care notificarea prealabilă nu este posibilă din cauza faptului că înlocuirea este neprevăzută, informează imediat autoritatea competentă ;

e) are la dispoziția sa serviciile unui personal care respectă cerințele legale existente în statul relevant referitoare atât la fabricație, cât și la controale;

f) permite accesul reprezentanților autorității competente în sedii în orice moment;

g) păstrează evidența detaliată a tuturor medicamentelor de uz veterinar pe care le furnizează, în conformitate cu articolul 96, și păstrează probe din fiecare serie;

h) furnizează medicamente de uz veterinar numai distribuitorilor angro de medicamente de uz veterinar;

i) informează imediat autoritatea competentă și deținătorul autorizației de comercializare, dacă obține informații potrivit cărora medicamentele de uz veterinar care fac obiectul autorizației sale de fabricație sunt falsificate sau sunt suspectate a fi falsificate, indiferent dacă respectivele medicamentele de uz veterinar sunt distribuite prin lanțul legal de aprovizionare sau prin mijloace ilegale, inclusiv prin vânzarea ilegală prin intermediul serviciilor societății informaționale;

j) respectă bunele practici de fabricație pentru medicamentele de uz veterinar și utilizează ca materiale de start numai substanțe active care au fost fabricate în

conformitate cu bunele practici de fabricație a substanțelor active și distribuite în conformitate cu bunele practici de distribuție pentru substanțele active;

k) verifică dacă fiecare producător, distribuitor și importator de la care deținătorul autorizației de fabricație obține substanțele active este înregistrat de autoritatea competentă din statul în care sunt stabiliți producătorul, distribuitorul și importatorul, în conformitate cu articolul 95;

l) efectuează audituri pe baza unei evaluări a riscurilor privind producătorii, distribuitorii și importatorii de la care deținătorul autorizației de fabricație obține substanțele active.

(2) Autoritatea competentă adoptă măsuri privind bunele practici de fabricație pentru medicamentele de uz veterinar și substanțele active folosite ca materiale de start, menționate alineatul (1) litera (j) din prezentul articol.

Articolul 94. Certificatele de bune practici de fabricație

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

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

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

(4) Autoritatea competentă poate solicita unui autorități competente din țara în care producătorul este stabilit să se efectueze o inspecție astfel cum se menționează la alineatul (1), fără a aduce atingere eventualelor acorduri încheiate între Republica Moldova și respectiva țară.

(5) Importatorii de medicamente de uz veterinar se asigură, înainte ca aceste medicamente de uz veterinar să fie furnizate în țară, că producătorul stabilit într-o altă țară deține un certificat de bune practici de fabricație eliberat de o autoritate competentă sau, în cazul în care țara respectivă a încheiat un acord cu Republica Moldova, că există o confirmare echivalentă.

Articolul 95. Importatorii, producătorii și distribuitorii de substanțe active

(1) Importatorii, producătorii și distribuitorii de substanțe active folosite ca materiale de start în medicamentele de uz veterinar își înregistrează activitatea la autoritatea competentă și respectă bunele practici de fabricație sau bunele practici de distribuție, după caz.

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

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

(3) Importatorii, producătorii și distribuitorii de substanțe active menționați la alineatul (1) depun formularul de înregistrare la autoritatea competentă cu cel puțin 60 de zile înainte de începerea prevăzută a activității lor. Importatorii, producătorii și distribuitorii de substanțe active în activitate depun formularul de înregistrare la autoritatea competentă în termen de 5 ani de la intrarea în vigoare a prezentei legi.

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

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

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

(7) Prezentul articol nu aduce atingere articolului 94.

(8) Guvernul adoptă măsuri privind bunele practici de distribuție pentru substanțele active utilizate ca materiale de start în medicamentele de uz veterinar.

Articolul 96. Păstrarea evidențelor

(1) Deținătorul unei autorizații de fabricație înregistrează următoarele informații cu privire la toate medicamentele de uz veterinar pe care le furnizează:

- a) data tranzacției;
- b) denumirea medicamentului de uz veterinar și, dacă este cazul, numărul autorizației de comercializare, precum și forma farmaceutică și concentrația, după caz;

- c) cantitatea livrată;
- d) numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social destinatarului;
- e) numărul seriei;
- f) data expirării.

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

Articolul 97. Persoana calificată responsabilă pentru fabricație și eliberarea seriei

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

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

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

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

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

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

(6) Persoana calificată menționată la alineatul (1) se asigură că fiecare serie de medicamente de uz veterinar este fabricat cu respectarea bunelor practici de fabricație și testat cu respectarea condițiilor autorizației de comercializare. Această persoană calificată elaborează un raport privind controlul în acest sens.

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

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

(9) În cazul în care medicamente de uz veterinar fabricate sunt exportate și apoi importate înapoi dintr-o altă țară, se aplică alineatul (6).

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

Articolul 98. Certificatele medicamentelor de uz veterinar

(1) La cererea unui producător sau a unui exportator de medicamente de uz veterinar sau a autorităților dintr-o altă țară importatoare, autoritatea competentă certifică faptul că:

- a) producătorul deține o autorizație de fabricație;
- b) producătorul deține un certificat de bune practici de fabricație, astfel cum se menționează la articolul 94; sau
- c) medicamentul de uz veterinar în cauză a primit o autorizație de comercializare în statul respectiv sau, în cazul unei cereri adresate autoritatea competentă i Europene pentru Medicamente, a primit o autorizație de comercializare prin procedură centralizată.

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

CAPITOLUL VII

LIVRAREA ȘI UTILIZAREA

Secțiunea 1

Distribuția angro

Articolul 99. Autorizațiile de distribuție angro

(1) Distribuția angro a medicamentelor de uz veterinar este condiționată de deținerea unei autorizații de distribuție angro.

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

(3) Autorizațiile de distribuție angro sunt valabile în Republica Moldova.

(4) Autoritatea competentă poate decide că livrarea unor cantități mici de medicamente de uz veterinar de la un comerciant cu amănuntul la altul pe teritoriul țării nu intră sub incidența cerinței de a se deține o autorizație de distribuție angro.

(5) Prin derogare de la alineatul (1), deținătorul unei autorizații de fabricație nu are obligația de a deține o autorizație de distribuție angro pentru medicamentele de uz veterinar care fac obiectul autorizației de fabricație.

(6) Guvernul adoptă măsuri privind bunele practici de distribuție pentru medicamentele de uz veterinar.

Articolul 100. Cererea și procedura privind autorizațiile de distribuție angro

(1) Cererea de acordare a unei autorizații de distribuție angro se depune la autoritatea competentă .

(2) Solicitantul demonstrează în cerere că următoarele cerințe sunt îndeplinite:

a) solicitantul are la dispoziția sa personal competent din punct de vedere tehnic și, în special, cel puțin o persoană desemnată drept persoană responsabilă, care îndeplinește condițiile prevăzute de dreptul intern;

b) solicitantul are la dispoziția sa spații adecvate și suficiente, conforme cu cerințele stabilite de statul relevant în ceea ce privește depozitarea și manipularea medicamentelor de uz veterinar;

c) solicitantul are un plan de acțiune prin care garantează punerea în aplicare efectivă a oricărei retrageri sau rechemări de pe piață dispuse de autoritatea competentă sau întreprinse în cooperare cu producătorul sau cu deținătorul autorizației de comercializare a medicamentului de uz veterinar în cauză;

d) solicitantul dispune de un sistem adecvat de păstrare a evidențelor care asigură respectarea cerințelor de la articolul 101;

e) solicitantul are o declarație privind faptul că îndeplinește cerințele menționate la articolul 101.

(3) Autoritatea competentă stabilește procedurile de acordare, respingere, suspendare, revocare sau modificare a unei autorizații de distribuție angro.

(4) Durata procedurilor menționate la alineatul (3) nu depășește 90 de zile, după caz, de la data la care autoritatea competentă primește o cerere în conformitate cu dreptul intern.

(5) Autoritatea competentă:

a) informează solicitantul cu privire la rezultatul evaluării;

b) acordă, respinge sau modifică autorizația de distribuție angro; și

c) încarcă informațiile relevante din autorizație în baza de date privind fabricația și distribuția angro menționată la articolul 91.

Articolul 101. Obligațiile distribuitorilor angro

(1) Distribuitorii angro obțin medicamente de uz veterinar numai de la deținătorii unei autorizații de fabricație sau de la alți deținători ai unei autorizații de distribuție angro.

(2) Un distribuitor angro furnizează medicamente de uz veterinar numai persoanelor autorizate să desfășoare activități de vânzare cu amănuntul în conformitate cu articolul 103 alineatul (1), altor distribuitori angro de medicamente de uz veterinar și altor persoane sau entități în conformitate cu dreptul intern.

(3) Deținătorul unei autorizații de distribuție angro are în mod permanent la dispoziția sa serviciile a cel puțin unei persoane responsabile pentru distribuția angro.

(4) În limitele responsabilităților lor, distribuitorii angro asigură livrarea corespunzătoare și continuă a medicamentelor de uz veterinar persoanelor autorizate în conformitate cu articolul 103 alineatul (1), astfel încât nevoile privind sănătatea animalelor din țară să fie acoperite.

(5) Distribuitorii angro trebuie să respecte bunele practici de distribuție a medicamentelor de uz veterinar, astfel cum se menționează la articolul 99 alineatul (6).

(6) Distribuitorii angro informează imediat autoritatea competentă și, după caz, deținătorul autorizației de comercializare cu privire la medicamentele de uz veterinar pe care le primesc sau care le sunt oferite despre care constată sau au suspiciuni că sunt falsificate.

(7) Cu privire la fiecare tranzacție, distribuitorul angro păstrează o evidență detaliată cel puțin în ceea ce privește următoarele informații:

a) data tranzacției;

b) denumirea medicamentului de uz veterinar inclusiv, după caz, forma farmaceutică și concentrația;

c) numărul seriei;

d) data expirării medicamentului de uz veterinar;

e) cantitatea primită sau furnizată, precizând dimensiunea ambalajului și numărul de ambalaje;

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

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

Articolul 102. Comerțul paralel cu medicamente de uz veterinar

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

a) au aceeași compoziție calitativă și cantitativă de substanțe active și excipienți;

b) au aceeași formă farmaceutică;

c) au aceleași informații clinice și, dacă este cazul, aceeași perioadă de așteptare; și

d) au fost fabricate de către același producător sau de către un producător care își desfășoară activitatea sub licență, folosind aceeași formulă.

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

(3) Autoritatea competentă stabilește proceduri administrative pentru comerțul paralel cu medicamente de uz veterinar și procedura administrativă pentru aprobarea cererii de comerț paralel cu astfel de produse.

(4) Autoritățile competente ale statului de destinație publică în baza de date de produse menționată la articolul 55 lista medicamentelor de uz veterinar care sunt comercializate în paralel în respectivul stat .

(5) Un distribuitor angro care nu este deținătorul autorizației de comercializare notifică deținătorului autorizației de comercializare și autorității

competente a statului de origine intenția sa de a comercializa în paralel medicamentul de uz veterinar într-un stat de destinație.

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

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

b) să notifice deținătorul autorizației de comercializare din statul de destinație cu privire la medicamentul de uz veterinar care urmează să fie procurat din statul de origine în vederea introducerii pe piață în statul de destinație, cu cel puțin o lună înainte de depunerea la autoritatea competentă a cererii de comerț paralel cu medicamentul de uz veterinar respectiv;

c) să transmită o declarație scrisă autorității competente a statului de destinație cu privire la faptul că deținătorul autorizației de comercializare din statul de destinație a fost informat în conformitate cu litera b), împreună cu o copie a notificării respective;

d) să nu comercializeze un medicament de uz veterinar care a fost rechemat de pe piața statului de origine sau de destinație din motive legate de calitate, siguranță sau eficacitate;

e) să colecteze informații despre evenimentele adverse suspectate și să le raporteze deținătorului autorizației de comercializare a medicamentului de uz veterinar comercializat în paralel.

(7) Următoarele informații se atașează la lista menționată la alineatul (4) cu privire la toate medicamentele de uz veterinar:

a) denumirea medicamentului de uz veterinar;

b) substanțele active;

c) formele farmaceutice;

d) clasificarea medicamentelor de uz veterinar în statul de destinație;

e) numărul autorizațiilor de comercializare pentru medicamentele de uz veterinar în statul de origine;

f) numărul autorizațiilor de comercializare pentru medicamentele de uz veterinar în statul de destinație;

g) numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social ale distribuitorului angro din statul de origine și ale distribuitorului angro din statul de destinație.

(8) Prezentul articol nu se aplică medicamentelor de uz veterinar autorizate prin procedură centralizată.

Secțiunea 2

Vânzarea cu amănuntul

Articolul 103. Vânzarea cu amănuntul a medicamentelor de uz veterinar și păstrarea evidențelor

(1) Normele privind vânzarea cu amănuntul a medicamentelor de uz veterinar se stabilesc de către autoritatea competentă, cu excepția cazului în care se prevede altfel în prezenta lege.

(2) Fără a se aduce atingere articolul 99 alineatul (4), comercianții cu amănuntul ai medicamentelor de uz veterinar obțin produse medicinale veterinar numai de la deținătorii unei autorizații de distribuție angro.

(3) Comercianții cu amănuntul de medicamente de uz veterinar păstrează o evidență detaliată a următoarelor informații cu privire la fiecare tranzacție cu medicamentele de uz veterinar care se eliberează numai pe bază de prescripție veterinară în temeiul articolului 34:

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

(4) În cazul în care autoritatea competentă consideră că este necesar, poate solicita comercianților cu amănuntul să păstreze o evidență detaliată cu privire la orice tranzacție cu medicamente de uz veterinar care se eliberează fără prescripție veterinară.

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

(6) Autoritatea competentă poate impune condiții, justificate din motive de protecție a sănătății publice, a sănătății animalelor sau a mediului, cu privire la comerțul cu amănuntul cu medicamente de uz veterinar desfășurat pe teritoriul țării, sub rezerva conformității condițiilor respective cu dreptul legal și în măsura în care condițiile respective sunt proporționale și nediscriminatorii.

Articolul 104. Vânzarea cu amănuntul la distanță a medicamentelor de uz veterinar

(1) Persoanele autorizate să furnizeze medicamente de uz veterinar în conformitate cu articolul 103 alineatul (1) din prezenta lege pot oferi medicamente de uz veterinar prin intermediul serviciilor societății informaționale, persoanelor fizice sau juridice, cu condiția ca respectivele medicamente de uz veterinar să se elibereze fără prescripție veterinară în temeiul articolului 34 din Prezenta lege și să fie conforme cu prezenta lege.

(2) Prin derogare de la alineatul (1) din prezentul articol, autoritatea competentă poate permite persoanelor autorizate să furnizeze medicamente de uz veterinar în conformitate cu articolul 103 alineatul (1) să ofere medicamente de uz veterinar care se eliberează numai pe bază de prescripție veterinară în temeiul articolului 34 prin intermediul serviciilor societății informaționale, cu condiția ca să fi asigurat un sistem securizat pentru acest tip de furnizare. O astfel de permisiune se acordă numai persoanelor stabilite pe teritoriul Republicii Moldova, iar livrarea se poate face numai pe teritoriul Republicii Moldova.

(3) Autoritatea competentă se asigură că se aplică măsuri adaptate pentru a garanta că cerințele referitoare la o prescripție veterinară sunt respectate în ceea ce privește punerea la dispoziție prin intermediul serviciilor societății informaționale și notifică alte state în dacă se folosește de derogarea menționată la alineatul (2) și, în cazul în care este necesar, cooperează cu alte state pentru a evita orice consecințe nedorite ale acestei furnizări.

Guvernul stabilește norme referitoare la sancțiuni corespunzătoare pentru a garanta că se respectă normele naționale adoptate, inclusiv norme privind retragerea unor astfel de permisiuni.

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

(5) În plus față de cerințele privind informațiile prezentate în Legea 284/2004 privind serviciile societății informaționale, comercianții cu amănuntul care oferă medicamente de uz veterinar prin intermediul serviciilor societății informaționale furnizează cel puțin următoarele informații:

a) datele de contact autorității competente;

b) un link către site-ul autorității competente, creat în conformitate cu alineatul (8) din prezentul articol;

c) logoul creat în conformitate cu alineatul (6) din prezentul articol, afișat în mod clar pe fiecare pagină a site-ului care are legătură cu oferta de vânzare la distanță a medicamentelor de uz veterinar și care conține un link către rubrica aferentă comerciantului cu amănuntul din lista comercianților cu amănuntul cărora li se permite să ofere medicamente de uz veterinar spre vânzare la distanță menționată la alineatul (8) litera (c) din prezentul articol.

6) Guvernul creează un logo comun în temeiul alineatului (7), care să poată fi recunoscut în întreaga țară și care permite identificarea. Logoul se afișează în mod clar pe site-urile care oferă medicamente de uz veterinar spre vânzare la distanță.

(7) Guvernul adoptă norme privind designul logoului menționat la alineatul (6) din prezentul articol.

(8) Autoritatea competentă creează un site de internet destinat vânzării de medicamente de uz veterinar la distanță, furnizând cel puțin următoarele informații:

a) informații privind dreptul aplicabil oferirii de medicamente de uz veterinar spre vânzare la distanță prin intermediul serviciilor societății informaționale, în conformitate cu alineatele (1) și (2), menționând inclusiv faptul că este posibil să existe diferențe în ceea ce privește clasificarea furnizării de medicamente de uz veterinar;

b) informații cu privire la logo;

c) o listă de comercianți cu amănuntul cărora li se permite să ofere medicamente de uz veterinar spre vânzare la distanță prin intermediul serviciilor societății informaționale în conformitate cu alineatele (1) și (2), precum și adresele site-urilor de internet ale respectivilor comercianți cu amănuntul.

(9) Autoritatea competentă creează un site de internet pentru transmiterea de informații cu privire la logo. Site-ul autorității competente menționează în mod explicit că site-urile statelor partenere conțin informații cu privire la persoanele cărora li se permite să ofere medicamente de uz veterinar spre vânzare la distanță prin intermediul serviciilor societății informaționale în statul în cauză.

(10) Autoritatea competentă poate impune condiții, justificate din motive de protecție a sănătății publice, pentru comercializarea cu amănuntul, pe teritoriul țării, a medicamentelor de uz veterinar oferite spre vânzare la distanță prin intermediul serviciilor societății informaționale.

Articolul 105. Prescripțiile veterinare

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

(2) Medicul veterinar trebuie să fie în măsură să furnizeze o justificare pentru prescrierea medicamentelor de uz veterinar antimicrobiene, în special pentru metafilaxie și profilaxie.

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

(4) Prin derogare de la articolul 4 alineatul (33) și de la alineatul (3) din prezentul articol, autoritatea competentă poate permite ca o prescripție veterinară să fie emisă de către un profesionist, altul decât un medic veterinar, care este calificat în acest sens în conformitate cu dreptul intern în vigoare la data intrării în vigoare a prezentei legi. Prin astfel de prescripții nu se pot prescrie produse medicinale antimicrobiene și nici alte medicamente de uz veterinar în cazul cărora este necesară diagnosticarea de către un medic veterinar.

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

(5) O prescripție veterinară conține cel puțin următoarele elemente:

a) identificarea animalului sau a grupurilor de animale care urmează să fie tratate;

b) numele și datele de contact complete ale proprietarului sau ale deținătorului de animale;

c) data emiterii;

d) numele și datele de contact complete ale medicului veterinar, inclusiv, în cazul în care este disponibil, numărul profesional;

e) semnătura sau o formă electronică echivalentă de identificare a medicului veterinar;

f) denumirea produsului medicinal prescris, inclusiv substanțele sale active;

g) forma farmaceutică și concentrația;

h) cantitatea prescrisă sau numărul de ambalaje, inclusiv dimensiunea lor;

i) posologia;

j) pentru speciile de animale de la care se obțin produse alimentare, perioada de așteptare, chiar dacă această perioadă este zero;

k) orice atenționări necesare pentru a asigura utilizarea adecvată, inclusiv, dacă este cazul, pentru a asigura utilizarea prudentă a antimicrobienelelor;

l) în cazul în care un produs medicinal este prescris în conformitate cu articolele 112, 113 și 114, o declarație în acest sens;

m) în cazul în care un produs medicinal este prescris în conformitate cu articolul 107 alineatele (3) și (4), o declarație în acest sens.

(6) Cantitatea de medicamente de uz veterinar prescrisă se limitează la cantitatea necesară pentru tratamentul sau terapia în cauză. În ceea ce privește medicamentele de uz veterinar antimicrobiene pentru metafilaxie sau profilaxie, acestea se prescriu doar pentru o durată limitată, care să acopere perioada de risc.

(7) Prescripțiile veterinare emise în conformitate cu alineatul (3) sunt recunoscute în întreaga țară.

(8) Autoritatea competentă poate, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, să stabilească un format standard pentru cerințele stabilite la alineatul (5) din prezentul articol. Acest format standard este, de asemenea, pus la dispoziție în versiune electronică.

(9) Medicamentul de uz veterinar prescris se furnizează în conformitate cu dreptul intern aplicabil.

(10) Prescripția veterinară pentru medicamentele de uz veterinar antimicrobiene este valabilă timp de cinci zile de la data eliberării sale.

(11) În plus față de cerințele prevăzute la prezentul articol, autoritatea competentă poate stabili norme privind păstrarea evidențelor de către medicii veterinari atunci când eliberează prescripții veterinare.

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

Secțiunea 3

Utilizare

Articolul 106. Utilizarea medicamentelor de uz veterinar

(1) Medicamentele de uz veterinar se utilizează în conformitate cu condițiile autorizației de comercializare.

(2) Utilizarea medicamentelor de uz veterinar în conformitate cu prezenta secțiune nu aduce atingere articolelor 46 și 47 din Legea nr. 196/2024 privind sănătatea animală.

(3) Autoritatea competentă poate stabili orice proceduri pe care le consideră necesare pentru punerea în aplicare a articolelor 110-114 și 116.

(4) Autoritatea competentă poate, în cazuri justificate corespunzător, să decidă că un medicament de uz veterinar se administrează numai de către un medic veterinar.

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

(6) Guvernul adoptă normele cu privire la măsurile adecvate pentru a asigura utilizarea eficace și în condiții de siguranță a medicamentelor de uz veterinar autorizate și prescrise pentru administrare orală pe alte căi decât furajele medicamentate, precum amestecarea apei de băut cu un medicament de uz veterinar sau amestecarea manuală a unui medicament de uz veterinar în furaje, care sunt administrate de către deținătorul de animale unor animale de la care se obțin produse alimentare cu luarea în considerare avizul științific al autorității competente.

Articolul 107. Utilizarea produselor medicinale antimicrobiene

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

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

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

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

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

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

(6) Guvernul creează și adoptă o listă a antimicrobienelor care:

a) nu se folosesc în conformitate cu articolele 112, 113 și 114; sau

b) se folosesc doar în conformitate cu articolele 112, 113 și 114, sub rezerva anumitor condiții;

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

a) riscurile pentru sănătatea animalelor sau pentru sănătatea publică în cazul în care antimicrobienele sunt utilizate în conformitate cu articolele 112, 113 și 114

b) riscul pentru sănătatea animalelor sau pentru sănătatea publică în cazul apariției unei rezistențe la antimicrobiene;

c) disponibilitatea altor tratamente pentru animale;

d) disponibilitatea altor tratamente antimicrobiene pentru oameni;

e) impactul asupra acvaculturii și agriculturii în cazul în care animalul afectat de boală nu primește niciun tratament.

(7) Autoritatea competentă poate restricționa suplimentar sau poate interzice utilizarea anumitor antimicrobiene la animale în cazul în care administrarea unor astfel de antimicrobiene la animale este în contradicție cu punerea în aplicare a unei politici naționale privind utilizarea prudentă a antimicrobienelor.

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

(9) Autoritatea competentă informează Guvernul cu privire la toate măsurile pe care le-a adoptat în temeiul alineatului (7).

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

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

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

a) data primei administrări a produsului medicinal la animale;

b) denumirea produsului medicinal;

c) cantitatea de produs medicinal administrată;

d) numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social ale furnizorului;

e) dovada achiziționării medicamentelor de uz veterinar pe care le folosesc;

f) identificarea animalului sau a grupului de animale tratate;

g) numele și datele de contact ale medicului veterinar care a prescris produsul medicinal, dacă este cazul;

h) perioada de așteptare, chiar dacă această perioadă este zero;

i) durata tratamentului.

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

(4) Autoritatea competentă poate stabili cerințe suplimentare pentru ținerea evidențelor de către proprietarii și deținătorii de animale de la care se obțin produse alimentare.

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

Articolul 109. Obligația de a păstra evidențe pentru ecvidee

(1) Conținutul și formatul informațiilor necesare în vederea aplicării articolului 112 alineatul (4) și a articolului 115 alineatul (5) și care urmează să fie incluse în documentul unic de identificare pe viață menționat la articolul 8 alineatul (4) trebuie să fie conforme cu cerințele prevăzute în anexa nr. 5 la prezenta lege.

(2) Guvernul adoptă formulare standard pentru introducerea informațiilor necesare în vederea aplicării articolului 112 alineatul (4) și a articolului 115 alineatul (5) și care urmează să fie incluse în documentul unic de identificare pe viață menționat la articolul 8 alineatul (4).

Articolul 110. Utilizarea medicamentelor de uz veterinar imunologice

(1) Autoritatea competentă poate să interzică fabricarea, importul, distribuția, posesia, vânzarea, punerea la dispoziție sau utilizarea medicamentelor de uz veterinar imunologice pe teritoriul țării dacă este îndeplinită cel puțin una dintre următoarele condiții:

a) administrarea produsului la animale poate interfera cu punerea în aplicare a unui program național de diagnostic, control sau eradicare a unor boli ale animalelor;

b) administrarea produsului la animale poate provoca dificultăți în certificarea absenței bolii la animalele vii sau în contaminarea alimentelor sau a altor produse obținute de la animalele tratate;

c) tulpinile agenților patogeni față de care produsul este destinat să confere imunitate sunt în mare măsură absente ca răspândire geografică pe teritoriul în cauză.

(2) Prin derogare de la articolul 106 alineatul (1) din prezenta lege și în lipsa unui medicament de uz veterinar de tipul celor menționate la articolul 116 din prezenta lege, în cazul apariției unui focar al unei boli la articolul 5 din Legea nr. 196/2024 privind sănătatea animală sau al unei boli emergente în sensul articolului

6 din regulamentul menționat, autoritatea competentă poate permite utilizarea unui medicament de uz veterinar imunologic care nu este autorizat.

(3) Prin derogare de la articolul 106 alineatul (1) din prezenta lege, în cazul în care un medicament de uz veterinar imunologic a fost autorizat, dar nu mai este disponibil pentru o boală care nu este menționată la articolul 5 sau 6 din Legea nr. 196/2024 privind sănătatea animală, dar care este deja prezentă în țară, autoritatea competentă, din rațiuni care țin de sănătatea și bunăstarea animalelor și de sănătatea publică, poate să permită, pentru fiecare caz în parte, utilizarea unui medicament de uz veterinar imunologic care nu este autorizat.

(4) Autoritatea competentă informează Guvernul fără întârziere atunci când se aplică alineatele (1), (2) sau (3), și transmite, de asemenea, informații privind condițiile impuse pentru punerea în aplicare a dispozițiilor menționate.

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

Articolul 111. Utilizarea medicamentelor de uz veterinar de către medici veterinari care prestează servicii în alte state

(1) Un medic veterinar care prestează servicii într-un alt stat decât cel în care este stabilit (denumit în continuare „statul gazdă”) are dreptul de a deține și de a administra medicamente de uz veterinar care nu sunt autorizate în statul gazdă la animale sau grupuri de animale care se află în îngrijirea medicului veterinar, în cantitatea necesară, care să nu depășească cantitatea cerută de tratamentul prescris de medicul veterinar, cu condiția îndeplinirii următoarelor condiții:

a) pentru medicamentul de uz veterinar care urmează să fie administrat animalelor a fost acordată o autorizație de comercializare de către autoritățile competente ale statului în care este stabilit medicul veterinar;

b) medicamentele de uz veterinar în cauză sunt transportate de către medicul veterinar în ambalajul lor original;

c) medicul veterinar urmează bunele practici veterinare aplicate în statul gazdă;

d) medicul veterinar fixează perioada de așteptare specificată pe eticheta sau prospectul pentru medicamentul de uz veterinar utilizat;

e) medicul veterinar nu comercializează cu amănuntul niciun medicament de uz veterinar vreunui proprietar sau deținător de animale tratate în statul gazdă cu excepția cazului în care acest fapt este permis în temeiul normelor statului gazdă.

(2) Alineatul (1) nu se aplică medicamentelor de uz veterinar imunologice, cu excepția cazului toxinelor și serurilor.

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

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

a) un medicament de uz veterinar autorizat în temeiul prezentei legi în statul relevant sau într-un alt stat pentru a fi utilizat la aceeași specie sau la o altă specie de animale, pentru aceeași indicație sau pentru o altă indicație;

b) în cazul în care nu există niciun medicament de uz veterinar dintre cele menționate la litera a) de la prezentul alineat, un medicament de uz uman autorizat conform Legii nr.1409/1997 cu privire la medicamente;

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

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

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

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

(5) Prezentul articol se aplică, de asemenea, în cazul în care un medicament de uz veterinar autorizat nu este disponibil în țară.

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

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

a) un medicament de uz veterinar autorizat în temeiul prezentei legi pentru a fi utilizat la aceeași specie sau la o altă specie de animale terestre de la care se obțin produse alimentare, pentru aceeași indicație sau pentru o altă indicație;

b) în cazul în care nu există niciun medicament de uz veterinar dintre cele menționate la litera a) de la prezentul alineat, un medicament de uz veterinar autorizat în temeiul prezentei legi pentru a fi utilizat la o specie de animale de la care nu se obțin produse alimentare pentru aceeași indicație;

c) în cazul în care nu există niciun medicament de uz veterinar dintre cele menționate la litera a) sau b) de la prezentul alineat, un medicament de uz uman autorizat în conformitate cu Legea nr.1409/1997 cu privire la medicamente; sau

d) în cazul în care nu există niciun produs medicinal dintre cele menționate la litera a), b) sau c) de la prezentul alineat, un medicament de uz veterinar preparat extemporaneu, în conformitate cu indicațiile unei prescripții veterinare.

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

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

(4) Substanțele active din punct de vedere farmacologic incluse în produsul medicinal utilizat în conformitate cu alineatele (1) și (2) din prezentul articol sunt permise în conformitate cu Regulamentul privind măsurile și procedurile de stabilire a limitelor maxime admise de reziduuri ale substanțelor farmacologic active în produsele alimentare de origine animală.

(5) Prezentul articol se aplică, de asemenea, în cazul în care un medicament de uz veterinar autorizat nu este disponibil în țară.

Articolul 114. Utilizarea produselor medicinale destinate speciilor de animale acvatică de la care se obțin produse alimentare

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

a) un medicament de uz veterinar autorizat în temeiul prezentei legi pentru a fi utilizat la aceeași specie sau la o altă specie de animale acvatice de la care se obțin produse alimentare, pentru aceeași indicație sau pentru o altă indicație;

b) în cazul în care nu există niciun medicament de uz veterinar menționat la litera a) de la prezentul alineat, un medicament de uz veterinar autorizat în temeiul prezentei legi pentru a fi utilizat la o specie de animale terestre de la care se obțin produse alimentare, care conține o substanță prezentă pe lista întocmită în conformitate cu alineatul (3);

c) în cazul în care nu există niciun medicament de uz veterinar dintre cele menționate la litera a) sau b) de la prezentul alineat, un medicament de uz uman autorizat în conformitate cu Legea nr.1409/1997 cu privire la medicamente și care conține substanțe prezente pe lista întocmită în conformitate cu alineatul (3) din prezentul articol; sau

d) în cazul în care nu există niciun produs medicinal dintre cele menționate la litera a), b) sau c) de la prezentul alineat, un medicament de uz veterinar preparat extemporaneu, în conformitate cu indicațiile unei prescripții veterinare.

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

a) un medicament de uz veterinar autorizat în temeiul prezentei pentru a fi utilizat la o specie de animale terestre de la care se obțin produse alimentare;

b) în cazul în care nu există niciun medicament de uz veterinar dintre cele menționate la litera a) de la prezentul alineat, un medicament de uz uman autorizat în conformitate cu Legea nr.1409/1997 cu privire la medicamente.

(3) Autoritatea competentă întocmește și aprobă o listă a substanțelor folosite în medicamentele de uz veterinar autorizate pentru a fi utilizate la speciile de animale terestre de la care se obțin produse alimentare sau a substanțelor conținute în medicamentele de uz uman autorizate în conformitate cu Legea nr.1409/1997 cu privire la medicamente, care pot fi utilizate la specii de animale acvatice de la care se obțin produse alimentare, în conformitate cu alineatul (1) din prezentul articol.

Autoritatea competentă ia în considerare următoarele criterii atunci când aprobă respectivele acte de punere în aplicare:

a) riscurile pentru mediu dacă speciile de animale acvatice de la care se obțin produse alimentare sunt tratate cu astfel de substanțe;

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

c) disponibilitatea sau absența altor produse medicinale, tratamente sau măsuri pentru prevenirea sau tratamentul bolilor sau a anumitor indicații la speciile de animale acvatice de la care se obțin produse alimentare.

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

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

(6) Substanțele active din punct de vedere farmacologic incluse în produsul medicinal utilizat în conformitate cu alineatele (1), (2) și (4) din prezentul articol sunt permise în conformitate cu Regulamentului privind măsurile și procedurile de stabilire a limitelor maxime admise de reziduuri ale substanțelor farmacologic active în produsele alimentare de origine animală.

(7) Acest articol se aplică, de asemenea, în cazul în care un medicament de uz veterinar autorizat nu este disponibil în țară.

Articolul 115. Perioada de așteptare pentru medicamentele de uz veterinar utilizate în afara condițiilor autorizației de comercializare la speciile de animale de la care se obțin produse alimentare

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

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

(i) cea mai lungă perioadă de așteptare pentru carne și organe menționată în rezumatul caracteristicilor produsului, înmulțită cu 1,5;

(ii) 28 de zile, în cazul în care produsul medicinal nu este autorizat pentru animalele de la care se obțin produse alimentare;

(iii) o zi, dacă produsul medicinal are o perioadă de așteptare cu valoarea zero și este utilizat pentru o familie taxonomică diferită de speciile-țintă pentru care este autorizat;

b) pentru laptele de la animale care produc lapte pentru consum uman, perioada de așteptare este cel puțin:

(i) cea mai lungă perioadă de așteptare pentru lapte menționată în rezumatul caracteristicilor produsului pentru orice specie de animale, înmulțită cu 1,5;

(ii) șapte zile, în cazul în care produsul medicinal nu este autorizat pentru animale care produc lapte pentru consum uman;

(iii) o zi, dacă produsul medicinal are o perioadă de așteptare zero;

c) pentru ouăle de la animale care produc ouă pentru consum uman, perioada de așteptare este cel puțin:

(i) cea mai lungă perioadă de așteptare pentru ouă menționată în rezumatul caracteristicilor produsului pentru orice specie de animale, înmulțită cu 1,5;

(ii) 10 zile, în cazul în care produsul nu este autorizat pentru animale care produc ouă pentru consum uman;

d) pentru speciile acvatice care produc carne pentru consum uman, perioada de așteptare este cel puțin:

(i) cea mai lungă perioadă de așteptare pentru oricare dintre speciile acvatice indicate în rezumatul caracteristicilor produsului, înmulțită cu 1,5; și exprimată ca grade-zile;

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

(iii) 500 grade-zile, în cazul în care produsul medicinal nu este autorizat pentru speciile de animale de la care se obțin produse alimentare;

(iv) 25 grade-zile, dacă cea mai mare perioadă de așteptare pentru orice specie de animale este zero.

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

(3) Guvernul adoptă norme în vederea cerințelor menționate la alineatele (1) și (4) din respectivul articol, în funcție de noile dovezi științifice.

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

(5) Prin derogare de la articolul 113 alineatele (1) și (4), autoritatea competentă întocmește, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, o listă de substanțe care sunt esențiale pentru tratamentul ecvideelor, sau care aduc un beneficiu clinic suplimentar în raport cu alte opțiuni de tratament disponibile pentru ecvidee și pentru care perioada de așteptare pentru ecvidee este de șase luni.

Articolul 116. Situația sanitară

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

Articolul 117. Colectarea și eliminarea deșeurilor de medicamente de uz veterinar

Guvernul asigură funcționarea sistemelor adecvate de colectare și eliminare a deșeurilor de medicamente de uz veterinar.

Articolul 118. Animale sau produse de origine animală importate

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

(2) Guvernul adoptă normele detaliate necesare referitoare la aplicarea alineatului (1) de la prezentul articol.

Secțiunea 4

Publicitatea

Articolul 119. Publicitatea pentru medicamentele de uz veterinar

(1) Numai medicamentele de uz veterinar care sunt autorizate sau înregistrate pot beneficia de publicitate, cu excepția cazului în care autoritatea competentă decide altfel, în conformitate cu dreptul intern aplicabil.

(2) Publicitatea pentru un medicament de uz veterinar redă în mod clar faptul că ea vizează promovarea furnizării, vânzării, prescrierii, distribuției sau utilizării medicamentului de uz veterinar.

(3) Publicitatea nu trebuie formulată astfel încât să sugereze că respectivul medicament de uz veterinar ar putea reprezenta un furaj sau un biocid.

(4) Publicitatea respectă rezumatul caracteristicilor produsului căruia i se face publicitate.

(5) Publicitatea nu include informații, în nicio formă, care ar putea fi înșelătoare sau ar putea conduce la o utilizare incorectă a medicamentului de uz veterinar.

(6) Publicitatea încurajează utilizarea responsabilă a medicamentului de uz veterinar, prezentându-l în mod obiectiv și fără a-i exagera proprietățile.

(7) Suspendarea unei autorizații de comercializare exclude, în timpul perioadei de suspendare, orice formă de publicitate a medicamentului de uz veterinar.

(8) Medicamentele de uz veterinar nu se distribuie în scopuri promoționale, cu excepția unor cantități mici de mostre.

(9) Medicamentele de uz veterinar antimicrobiene nu se distribuie în scopuri promoționale ca mostre și sub nici o altă formă de prezentare.

(10) Mostrele menționate la alineatul (8) se etichetează în mod corespunzător, cu indicația că reprezintă mostre, și se înmânează direct medicilor veterinari sau altor persoane care au permisiunea să furnizeze astfel de medicamente de uz veterinar, în timpul evenimentelor sponsorizate, sau de către reprezentanți de vânzare, în cursul vizitelor lor.

Articolul 120. Publicitatea pentru medicamente de uz veterinar care se eliberează numai pe bază de prescripție veterinară

(1) Publicitatea pentru medicamentele de uz veterinar care se eliberează numai pe bază de prescripție veterinară în conformitate cu articolul 34 este permisă numai atunci când se adresează exclusiv următoarelor persoane:

- a) medicilor veterinari;
- b) persoanelor care sunt autorizate să furnizeze medicamente de uz veterinar în conformitate cu dreptul intern.

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

- a) publicitatea este limitată la medicamentele de uz veterinar imunologice;

b) publicitatea conține o invitație explicită ca deținătorii de animale profesioniști să consulte medicul veterinar cu privire la medicamentul de uz veterinar imunologic.

(3) Fără a aduce atingere alineatelor (1) și (2), este interzisă publicitatea pentru medicamente de uz veterinar imunologice inactivate, care sunt fabricate din agenți patogeni și antigeni obținuți de la un animal sau de la animale într-o unitate epidemiologică și utilizate pentru tratamentul animalului respectiv sau a animalelor respective în aceeași unitate epidemiologică sau pentru tratamentul unui animal sau al animalelor într-o unitate cu care există o legătură epidemiologică confirmată.

Articolul 121. Promovarea produselor medicinale utilizate la animale

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

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

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

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

Articolul 122. Punerea în aplicare a dispozițiilor privind publicitatea

Guvernul stabilește procedurile necesare pentru punerea în aplicare a articolelor 119, 120 și 121.

CAPITOLUL VIII

INSPECȚII ȘI CONTROALE

Articolul 123. Controale

(1) Autoritatea competentă desfășoară controale asupra următoarelor persoane:

- a) producătorii și importatorii de medicamente de uz veterinar și de substanțe active;
- b) distribuitorii de substanțe active;
- c) deținătorii autorizațiilor de comercializare;

- d) deținătorii unei autorizații de distribuție angro;
- e) comercianții cu amănuntul;
- f) proprietarii și deținătorii de animale de la care se obțin produse alimentare;
- g) medicii veterinari;
- h) deținătorii unui certificat de înregistrare pentru medicamente de uz veterinar homeopate;
- i) deținătorii de medicamente de uz veterinar menționați la articolul 5 alineatul (6); și
- j) orice alte persoane care au obligații în temeiul prezentei legi.

(2) Controalele menționate la alineatul (1) se efectuează în mod regulat, în funcție de riscuri, pentru a verifica dacă persoanele menționate la alineatul (1) respectă prezenta lege.

(3) Controalele în funcție de riscuri prevăzute la alineatul (2) se efectuează de către autoritatea competentă ținând seama de cel puțin:

- a) riscurile intrinseci asociate cu activitățile persoanelor menționate la alineatul (1) și cu locul de desfășurare a activităților lor;
- b) istoricul înregistrărilor în ceea ce privește controalele asupra persoanelor menționate la alineatul (1) și conformitate anterioară;
- c) orice informații care ar putea indica neconformități;
- d) impactul potențial al neconformității asupra sănătății publice, asupra sănătății și bunăstării animalelor și asupra mediului.

(4) De asemenea, controalele pot fi efectuate la solicitarea unei autorități competente a unui alt stat, a autoritatea competentă i Europene pentru Medicamente.

(5) Controalele se efectuează de reprezentanți ai autorității competente.

(6) În cadrul controalelor se pot efectua inspecții. Astfel de inspecții pot fi neanunțate. În timpul acestor inspecții, reprezentanții autorității competente sunt abilitați cel puțin:

- a) să inspecteze sediile, echipamentele, mijloacele de transport, înregistrările, documentele și sistemele legate de obiectivul inspecției;
- b) să inspecteze și să preleveze probe cu scopul de a le supune unei analize independente efectuate de un laborator oficial pentru controlul medicamentelor de uz veterinar sau de un laborator desemnat în acest scop de către autoritatea competentă ;
- c) să documenteze orice probe considerate necesare;
- d) să efectueze aceleași controale la orice părți care desfășoară sarcinile necesare în temeiul prezentei legi cu, pentru sau în numele persoanelor menționate la alineatul (1).

(7) Reprezentanții autorității competente păstrează o evidență a fiecărui control efectuat și, atunci când este necesar, redactează un raport. Persoana menționată la alineatul (1) este informată imediat în scris de către autoritatea

competentă cu privire la orice caz de neconformitate identificat prin intermediul controalelor și are posibilitatea de a depune observații într-un termen stabilit de autoritatea competentă .

(8) Autoritatea competentă dispune de proceduri sau mecanisme pentru a se asigura că personalul care efectuează controalele nu se află în niciun conflict de interese.

Articolul 124. Auditudini efectuate de Comisie Europene

Comisia Europeană poate efectua auditudini la autoritatea competentă , cu scopul de a confirma caracterul adecvat al controalelor efectuate de către autoritatea competentă . Astfel de auditudini se coordonează cu statul și se efectuează în așa fel încât să se evite costuri administrative inutile.

Articolul 125. Certificat de conformitate

Pentru a verifica dacă datele transmise în vederea obținerii unui certificat de conformitate cu monografiile din Farmacopeea Europeană, Comitetul poate solicita autoritatea competentă i să efectueze o inspecție, atunci când materialul de start în cauză face obiectul unei monografii din Farmacopeea Europeană.

Articolul 126. Norme specifice privind inspecțiile de farmacovigilență

(1) Autoritatea competentă se asigură că toate dosarele standard ale sistemului de farmacovigilență sunt verificate în mod regulat și că sistemele de farmacovigilență sunt aplicate corect.

(2) Autoritatea competentă coordonează și efectuează inspecțiile vizând sistemele de farmacovigilență pentru medicamentele de uz veterinar autorizate în conformitate cu articolul 44.

(3) Autoritatea competentă efectuează inspecțiile vizând sistemele de farmacovigilență pentru medicamentele de uz veterinar autorizate în conformitate cu articolele 47, 49, 52 și 53.

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

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

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

Articolul 127. Dovada calității produsului la medicamentele de uz veterinar

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

(2) În cazul în care autoritatea competentă constată că o serie de medicamente de uz veterinar nu este în conformitate cu raportul de control al producătorului sau specificațiile menționate în autorizația de comercializare, ia măsuri cu privire la deținătorul autorizației de comercializare și la producător și informează în consecință autoritățile competente ale celorlalte state în care este autorizat medicamentul de uz veterinar, precum și Agenția Europeană pentru Medicamente, în cazul în care medicamentul de uz veterinar este autorizat prin procedură centralizată.

Articolul 128. Dovada calității produsului la medicamentele de uz veterinar imunologice

(1) În vederea aplicării articolului 127 alineatul (1), autoritatea competentă poate solicita deținătorului unei autorizații de comercializare pentru medicamente de uz veterinar imunologice să transmită copii ale tuturor rapoartelor de control semnate de persoana calificată în conformitate cu articolul 97.

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

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

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

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

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

Pentru medicamentele de uz veterinar imunologice autorizate prin procedură centralizată, lista testelor care urmează să fie repetate de către laboratorul de control se poate reduce numai cu acordul autoritatea competentă i Europene pentru Medicamente.

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

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

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

(10) Autoritatea competentă verifică dacă sunt validate procesele de fabricație utilizate în fabricarea medicamentelor de uz veterinar imunologice și dacă se asigură uniformitatea seriilor.

CAPITOLUL IX

RESTRICȚII ȘI SANCTIUNI

Articolul 129. Restricții temporare din motive de siguranță

(1) În cazul unui risc pentru sănătatea publică sau a animalelor sau pentru mediu care necesită o acțiune urgentă, autoritatea competentă și, în cazul medicamentelor de uz veterinar autorizate prin procedură centralizată, Agenția Europeană pentru Medicamente, pot impune din motive de siguranță restricții temporare deținătorul autorizației de comercializare și altor persoane cărora le revin

obligății în temeiul prezentei legi. Aceste restricții temporare din motive de siguranță pot include:

a) restricționarea furnizării medicamentului de uz veterinar la cererea autorității competente și, în cazul medicamentelor de uz veterinar autorizate prin procedură centralizată, de asemenea la cererea autoritatea competentă i Europene pentru medicamente;

b) restricționarea utilizării medicamentului de uz veterinar la cererea autorității competente și, în cazul medicamentelor de uz veterinar autorizate prin procedură centralizată, de asemenea la cererea autoritatea competentă i Europene pentru medicamente;

c) suspendarea autorizației de comercializare de către autoritatea competentă care a acordat respectiva autorizație de comercializare, și, în cazul medicamentelor de uz veterinar autorizate prin procedură centralizată, de către autoritatea competentă i Europene pentru medicamente.

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

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

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

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

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

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

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

a) deținătorul autorizației de comercializare nu respectă cerințele prevăzute la articolul 58;

b) deținătorul autorizației de comercializare nu respectă cerințele prevăzute la articolul 127;

c) sistemul de farmacovigilență stabilit în conformitate cu articolul 77 alineatul (1) este necorespunzător;

d) deținătorul autorizației de comercializare nu își îndeplinește obligațiile stabilite la articolul 77;

e) persoana calificată responsabilă de farmacovigilență nu își îndeplinește sarcinile stabilite la articolul 78.

(4) În sensul alineatelor (1), (2) și (3), în cazul autorizațiilor de comercializare acordate prin procedură centralizată, înainte de a lua măsuri se solicită, dacă este cazul, avizul autorității competente în Europa pentru Medicamente într-un termen pe care îl stabilește în funcție de urgența problemei, în scopul de a examina motivele menționate la respectivele alineate. Deținătorul autorizației de comercializare a medicamentului de uz veterinar este invitat să furnizeze explicații verbale sau scrise într-un termen stabilit de Agenția Europeană pentru Medicamente.

După emiterea avizului de către Agenția Europeană pentru Medicamente, autoritatea competentă adoptă, dacă este cazul, măsuri provizorii, care se aplică imediat. Autoritatea competentă aprobă o decizie finală.

(5) Autoritatea competentă stabilește proceduri pentru aplicarea alineatelor (1), (2) și (3).

Articolul 131. Suspendarea sau revocarea unei autorizații de distribuție angro

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

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

a) să suspende autorizația de distribuție angro;

b) să retragă autorizația de distribuție angro pentru una sau mai multe categorii de medicamente de uz veterinar;

c) să revoce autorizația de distribuție angro pentru una sau mai multe categorii de medicamente de uz veterinar.

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

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

Articolul 133. Suspendarea sau revocarea autorizațiilor de fabricație

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

- a) suspendă fabricarea medicamentelor de uz veterinar;
- b) suspendă importurile de medicamente de uz veterinar din alte țări;
- c) suspendă sau revocă autorizația de fabricație pentru una sau mai multe forme farmaceutice;
- d) suspendă sau revocă autorizația de fabricație pentru una sau mai multe activități într-unul sau mai multe locuri de fabricație.

Articolul 134. Interzicerea livrării de medicamente de uz veterinar

(1) În cazul unui risc pentru sănătatea publică sau a animalelor ori pentru mediu, autoritatea competentă sau, în cazul medicamentelor de uz veterinar autorizate prin procedură centralizată, Agenția Europeană pentru Medicamente interzice livrarea unui medicament de uz veterinar și solicită deținătorului autorizației de comercializare sau furnizorilor să înceteze livrarea sau să recheme medicamentul de uz veterinar de pe piață în cazul în care este îndeplinită oricare dintre următoarele condiții:

- a) balanța beneficiu-risc a medicamentului de uz veterinar nu mai este favorabilă;
- b) compoziția calitativă sau cantitativă a medicamentului de uz veterinar nu este cea specificată în rezumatul caracteristicilor produsului menționat la articolul 35;
- c) perioada de așteptare recomandată este insuficientă pentru a asigura siguranța alimentară;

d) testele de control menționate la articolul 127 alineatul (1) nu au fost efectuate; sau

e) etichetarea incorectă ar putea conduce la un risc grav pentru sănătatea animalelor sau pentru sănătatea publică.

(2) Autoritatea competentă sau Agenția Europeană pentru Medicamente pot limita interdicția de furnizare și rechemarea de pe piață a seriilor de producție contestate din medicamentul de uz veterinar vizat.

Articolul 135. Sancțiuni impuse de autoritatea competentă

(1) Autoritatea competentă stabilește norme privind sancțiunile aplicabile în cazurile de nerespectare a prezentei legi și aprobă toate măsurile necesare pentru a se asigura că acestea sunt aplicate. Sancțiunile prevăzute trebuie să fie efective, proporționale și cu efect de descurajare.

Autoritatea competentă notifică normele și măsurile respective și notifică fără întârziere orice modificare ulterioară a acestor norme și măsuri.

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

(3) Autoritatea competentă informează imediat Agenția Europeană pentru Medicamente cu privire la orice litigiu inițiat pentru încălcarea prezentei legi împotriva deținătorilor autorizațiilor de comercializare pentru medicamente de uz veterinar autorizate prin procedură centralizată.

Articolul 136. Sancțiuni financiare impuse de autoritatea competentă deținătorilor autorizațiilor de comercializare pentru produse medicinale veterinar autorizate prin procedură centralizată

(1) Autoritatea competentă poate impune sancțiuni financiare sub formă de amenzi sau de daune cominatorii deținătorilor autorizațiilor de comercializare pentru medicamente de uz veterinar autorizate prin procedură centralizată în temeiul prezentei legi, în cazul în care aceștia nu respectă oricare dintre obligațiile prevăzute în anexa nr. 3 aferente autorizațiilor de comercializare.

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

a) să fi exercitat o influență decisivă asupra deținătorului autorizației de comercializare; sau

b) să fi fost implicate într-o astfel de încălcare a obligațiilor de către deținătorul autorizației de comercializare sau să fi putut interveni împotriva încălcării.

(3) În cazul în care autoritatea competentă consideră că un deținător al autorizației de comercializare a încălcat oricare dintre obligațiile menționate la alineatul (1), poate solicita autoritatea competentă i Europeană pentru Medicamente să investigheze dacă trebuie să impună sancțiuni financiare în temeiul alineatului respectiv.

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

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

a) orice procedură privind încălcarea obligațiilor inițiată de autoritatea competentă împotriva aceluiași deținător al autorizației de comercializare, pe baza acelorași temeiuri juridice și a acelorași fapte; și

b) orice sancțiuni, inclusiv penalități, impuse deja aceluiași deținător al autorizației de comercializare, pe baza acelorași temeiuri juridice și a acelorași fapte.

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

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

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

(7) Guvernul adoptă norme de stabilire a următoarelor aspecte:

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

b) normele detaliate suplimentare privind impunerea de către autoritatea competentă a unor sancțiuni financiare altor entități juridice decât deținătorul autorizației de comercializare;

c) norme privind durata procedurii și termenele de prescripție;

d) elementele care trebuie luate în considerare de autoritatea competentă la stabilirea nivelului amenzilor și al daunelor cominatorii și la impunerea acestora, precum și la stabilirea condițiilor și metodelor de colectare a acestora.

(8) În cursul desfășurării anchetei privind încălcarea oricăreia dintre obligațiile prevăzute la alineatul (1), autoritatea competentă poate coopera cu autoritățile competente din alte state.

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

(10) Organele de drept au competența de fond pentru a analiza deciziile prin care autoritatea competentă a impus sancțiuni financiare.

CAPITOLUL X

REȚEAUA DE REGLEMENTARE

Articolul 137. Autoritatea competente

(1) Agenția Natională pentru Siguranța Alimentelor, este autoritatea competentă pentru îndeplinirea sarcinilor prevăzute de prezenta lege.

(2) Guvernul se asigură că sunt disponibile resurse financiare adecvate pentru a asigura personalul și celelalte resurse necesare pentru ca autoritatea competentă să efectueze activitățile necesare în temeiul prezentei legi.

(3) Autoritatea competentă cooperează în executarea sarcinilor care le revin în temeiul prezentei legi și acordă autorităților competente ale celorlalte state sprijinul necesar și util în acest scop.

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

Articolul 138. Avizul științific pentru organizațiile pentru sănătatea animalelor

(1) Autoritatea competentă poate emite avize științifice, în contextul cooperării cu organizațiile pentru sănătatea animalelor, pentru evaluarea

medicamentelor de uz veterinar destinate exclusiv pentru piețele externe. În acest scop se depune la autoritatea competentă o cerere în conformitate cu articolul 8. Autoritatea competentă poate, după consultarea organizației relevante, să emită un aviz științific.

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

Articolul 139. Comitetul pentru medicamente de uz veterinar

(1) Prin prezenta lege se înființează, în cadrul autorității competente, un Comitet pentru medicamente de uz veterinar (denumit în continuare „comitetul”).

(2) Directorul General al autorității competente și reprezentanții are dreptul de a participa la toate reuniunile comitetului, ale grupurilor de lucru și ale grupurilor științifice consultative.

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

(4) Comitetul înființează un grup de lucru permanent având unica sarcină de a acorda consiliere științifică întreprinderilor. Directorul General, în consultare cu comitetul, stabilește structurile și procedurile administrative care permit dezvoltarea de recomandări pentru întreprinderi, în special cu privire la dezvoltarea de medicamente de uz veterinar pentru terapii noi.

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

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

- a) procedurile de desemnare și de înlocuire a președintelui;
- b) desemnarea membrilor oricăror grupuri de lucru sau grupuri științifice consultative pe baza listelor de experți acreditați precum și procedurile de consultare a grupurilor de lucru și a grupurilor științifice consultative;
- c) o procedură de adoptare de urgență a avizelor, în special în legătură cu dispozițiile prezentei legi în ceea ce privește supravegherea pieței și farmacovigilența.

Regulamentul de procedură intră în vigoare după ce primește avizul favorabil al autoritatea competentă i.

(7) Secretariatul autoritatea competentă i acordă comitetului sprijin tehnic, științific și administrativ și asigură consecvența și calitatea avizelor comitetului și coordonarea adecvată între comitet și alte comitete ale autoritatea competentă i și grupul de coordonare.

(8) Avizele comitetului se pun la dispoziția publicului.

Articolul 140. Membrii comitetului

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

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

(3) Autoritatea competentă nu poate delega sarcinile care îi revin în cadrul comitetului.

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

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

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

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

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

(9) Autoritatea competentă atribuie membrilor comitetului și experților instrucțiuni incompatibile cu sarcinile individuale ale acestora sau cu sarcinile comitetului și cu responsabilitățile autoritatea competentă i.

Articolul 141. Sarcinile comitetului

(1) Comitetul are următoarele sarcini:

- a) îndeplinește sarcinile care îi sunt conferite în temeiul prezentei legi;
- b) pregătește avizele științifice ale autoritatea competentă i cu privire la aspecte legate de evaluarea și utilizarea medicamentelor de uz veterinar;
- c) pregătește avize pe teme științifice referitoare la evaluarea și utilizarea medicamentelor de uz veterinar, la cererea directorului general al autoritatea competentă i;
- d) pregătește avizele autoritatea competentă i cu privire la aspecte legate de admisibilitatea cererilor depuse în conformitate cu procedura centralizată și cu privire la acordarea, modificarea, suspendarea sau revocarea autorizațiilor de comercializare pentru medicamentele de uz veterinar acordate prin procedură centralizată;
- e) ține seama în mod corespunzător de orice cerere de aviz științific formulată de autoritatea competentă ;
- f) oferă îndrumări cu privire la probleme și aspecte importante de natură științifică generală;
- g) oferă un aviz științific în ceea ce privește evaluarea anumitor medicamente de uz veterinar destinate exclusiv pentru piețele externe;
- h) oferă consiliere cu privire la limitele maxime de reziduuri pentru medicamentele de uz veterinar și produsele biocide folosite în creșterea animalelor care pot fi acceptate în alimentele de origine animală în conformitate Regulamentului privind măsurile și procedurile de stabilire a limitelor maxime admise de reziduuri ale substanțelor farmacologic active în produsele alimentare de origine animală;
- i) oferă consiliere științifică privind utilizarea antimicrobiienelor și a substanțelor antiparazitare la animale pentru a reduce la minimum apariția rezistenței la acestea și actualizează această consiliere când este necesar;
- j) oferă avize științifice obiective cu privire la întrebările care sunt adresate comitetului.

(2) Membrii comitetului se asigură că există o coordonare adecvată între sarcinile autoritatea competentă i și activitatea comitetului.

(3) La elaborarea avizelor, comitetul depune toate eforturile pentru a ajunge la un consens științific. În cazul în care nu se obține un consens, avizul conține poziția majorității membrilor și pozițiile divergente, însoțite de motivele pe care acestea se bazează.

(4) În cazul în care există o cerere de reexaminare a unui aviz, dacă această posibilitate este prevăzută în dreptul țării, comitetul numește un alt raportor și, dacă este cazul, un alt coraportor decât cei numiți pentru aviz. Procedura de reexaminare

poate aborda numai punctele din aviz care au fost identificate inițial de solicitant și se poate baza numai pe datele științifice disponibile la data adoptării avizului de către comitet. Solicitantul poate cere consultarea de către comitet a unui grup științific consultativ în legătură cu reexaminarea.

Articolul 142. Grupul de coordonare pentru procedura descentralizată și pentru cea de recunoaștere reciprocă pentru medicamentele de uz veterinar

(1) Se înființează grupul de coordonare pentru procedura descentralizată și pentru cea de recunoaștere reciprocă pentru medicamentele de uz veterinar (denumit în continuare „grupul de coordonare”).

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

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

(4) Directorul General al autorității competente poate să participe la toate reuniunile grupului de coordonare.

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

Articolul 143. Membrii grupului de coordonare

(1) Grupul de coordonare este alcătuit din câte un reprezentant al Ministerului Agriculturii și Industriei Alimentare, Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor și Centrul Național Sănătatea Animalelor, Plantelor Și Siguranța Alimentelor, numit pentru un mandat de trei ani, care poate fi reînnoit. Autoritatea competentă poate numi un reprezentant supleant. Membrii grupului de coordonare pot fi însoțiți de experți.

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

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

Articolul 144. Sarcinile grupului de coordonare

Grupul de coordonare are următoarele sarcini:

a) examinează problemele legate de procedura descentralizată și de cea de recunoaștere reciprocă;

b) examinează avizele din partea grupului de lucru pentru farmacovigilență al comitetului în ceea ce privește măsurile de gestionare a riscurilor aferente farmacovigilenței legate de medicamentele de uz veterinar autorizate de autoritatea competentă și emite recomandări către autoritatea competentă și către deținătorii de autorizații de comercializare, după caz;

c) examinează întrebările legate de modificările condițiilor autorizațiilor de comercializare acordate de autoritatea competentă ;

d) oferă recomandări cu privire la considerarea unui anumit medicament de uz veterinar sau un grup de medicamente de uz veterinar drept un medicament de uz veterinar care intră sub incidența prezentei legi;

e) coordonează selectarea autorității principale responsabile de evaluarea rezultatelor procesului de gestionare a semnalelor menționat la articolul 81 alineatul (4);

f) întocmește și publică o listă anuală a medicamentelor de uz veterinar de referință ale căror rezumate ale caracteristicilor produsului fac obiectul armonizării în conformitate cu articolul 70 alineatul (3).

CAPITOLUL XI

DISPOZIȚII PROCEDURALE

Articolul 145. Comitetul permanent pentru medicamentele de uz veterinar

Autoritatea competentă este asistată de Comitetul permanent pentru medicamente de uz veterinar (denumit în continuare „comitetul permanent”).

Articolul 146. Modificarea anexei nr.2

Guvernul adoptă cerințe privind documentația tehnică referitoare la calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor de uz veterinar la progresele tehnice și științifice.

Articolul 147. Protecția datelor

Guvernul aplică prevederile Legii 195/2024 privind protecția datelor cu caracter personal în privința prelucrării datelor cu caracter personal efectuate de autoritatea competentă în temeiul prezentei legi.

CAPITOLUL XII

DISPOZIȚII TRANZITORII ȘI FINALE

Articolul 148. Cereri anterioare

Procedurile referitoare la cererile de acordare a unor autorizații de comercializare pentru medicamente de uz veterinar sau cererile pentru variații care au fost validate în conformitate cu Legea nr. 119/2018 înainte de intrarea în vigoare a prezentei legi se soluționează în conformitate cu legea respectiva.

Articolul 149. Medicamentele de uz veterinar, autorizațiile de comercializare și înregistrările existente

(1) Autorizațiile de comercializare pentru medicamentele de uz veterinar și înregistrările medicamentelor de uz veterinar homeopate acordate înainte de intrarea în vigoare a prezentei legi se consideră a fi fost emise în conformitate cu prezenta lege și, ca atare, fac obiectul dispozițiilor relevante din prezenta lege.

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

(2) Medicamentele de uz veterinar introduse pe piață înainte de intrarea în vigoare a prezentei legi pot fi în continuare comercializate, chiar dacă nu sunt în conformitate cu prezenta lege.

(3) Prin derogare de la alineatul (1) de la prezentul articol, perioadele de protecție menționate la articolul 39 nu se aplică medicamentelor de uz veterinar de referință pentru care a fost acordată o autorizație înainte de intrarea în vigoare a prezentei legi.

Articolul 150. Constituirea bazei de date de farmacovigilență și a bazei de date privind fabricația și distribuția angro

Fără a aduce atingere datei aplicării prezentei legi, autoritatea competentă, în conformitate cu articolul 74 și, respectiv, articolul 91, asigură constituirea bazei de date de farmacovigilență și a bazei de date privind fabricația și distribuția angro.

Articolul 151. Înregistrările inițiale în baza de date de produse efectuate de autoritatea competentă

(1) După constituirea bazei de date toți producătorii, importatorii și distribuitorii de medicamente de uz veterinar transmit autoritatea competentă în format electronic informații cu privire la toate medicamentele de uz veterinar autorizate la momentul respectiv, utilizând formatul menționat la articolul 55 alineatul (3) litera (a).

Articolul 152. Revizuirea normelor privind evaluarea riscurilor pentru mediu

(1) În termen de 5 ani de la intrarea în vigoare a prezentei legi, autoritatea competentă prezintă Guvernului un raport referitor la un studiu de fezabilitate privind un sistem de revizuire bazat pe substanțe active (monografii) și alte variante posibile de evaluare a riscurilor pentru mediu ale medicamentelor de uz veterinar. Raportul este însoțit, dacă este cazul, de o propunere legislativă.

Articolul 153. Raportul Comisiei referitor la produsele tradiționale din plante utilizate pentru tratamentul animalelor

(1) În termen de 5 ani de la intrarea în vigoare a prezentei legi, autoritatea competentă prezintă Guvernului un raport referitor la produsele tradiționale din plante utilizate pentru tratamentul animalelor. Dacă este cazul, Guvernul prezintă o propunere legislativă pentru a introduce un sistem simplificat de înregistrare a produselor tradiționale din plante utilizate pentru tratamentul animalelor.

(2) Autoritatea competentă furnizează Guvernului informații referitoare la astfel de produse tradiționale din plante.

Articolul 154. Revizuirea măsurilor privind animalele din specia ecvină

(1) În termen de 5 ani de la intrarea în vigoare a prezentei legi, autoritatea competentă prezintă un raport Guvernului cu privire la evaluarea situației în ceea ce privește tratamentul cu produse medicinale al animalelor din specia ecvină și excluderea lor din lanțul alimentar, inclusiv în ceea ce privește importurile de animale din specia ecvină din alte țări, raportul urmând să fie însoțit de măsuri corespunzătoare din partea Guvernului, ținându-se seama, în special, de sănătatea publică, bunăstarea animalelor, riscurile de fraudă și condițiile de concurență echitabile în raport cu alte țări.

Articolul 155. Dispoziții tranzitorii privind anumite certificate privind conformitatea cu bunele practici de fabricație

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

Articolul 160. Intrarea în vigoare și aplicarea

(1) Prezenta lege intră în vigoare în data de 8 mai 2028.

(2) Guvernul, în termen de 24 de luni de la data publicării prezentei legi:

– va aduce actele sale normative în conformitate cu prezenta lege;

– va prezenta Parlamentului propuneri privind aducerea legislației în vigoare în concordanță cu prezenta lege.

(3) La data intrării în vigoare a prezentei legi se abrogă Legea nr. 119/2018 cu privire la medicamentele de uz veterinar (Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2018, nr. 309–320, art. 468), cu modificările ulterioare.

Anexa nr. 1**CERINȚE PRIVIND DOSARUL DE ACORDARE A UNEI AUTORIZAȚII
DE COMERCIALIZARE**

1. Temeiul juridic al cererii de acordare a autorizației de comercializare.
2. Solicitantul.
 - 2.1 Numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social ale solicitantului;
 - 2.2 Numele sau/denumirea și adresa sau sediul social ale producătorului (producătorilor) sau ale importatorului (importatorilor) produsului veterinar medicinal finit și numele sau denumirea și adresa permanentă sau sediul social al producătorului substanței (substanțelor) active;
 - 2.3 Denumirea și adresa locurilor implicate în diferite etape ale fabricației, importului, controlului și eliberării seriilor;
3. Identificarea medicamentului de uz veterinar.
 - 3.1 Denumirea medicamentului de uz veterinar și Codul de clasificare veterinară anatomică, terapeutică și chimică (codul ATC vet);
 - 3.2 Substanța activă (substanțele active) și, după caz, diluantul (diluantele);
 - 3.3 Concentrația sau, în cazul medicamentelor de uz veterinar imunologice, activitatea biologică, potența sau titrul;
 - 3.4 Forma farmaceutică;
 - 3.5 Calea de administrare;
 - 3.6 Specia sau speciile-țintă;
4. Informații privind fabricația și farmacovigilența.
 - 4.1 Dovada deținerii unei autorizații de fabricație sau a unui certificat privind conformitatea cu buna practică de fabricație;
 - 4.2 Numărul de referință al dosarului standard al sistemului de farmacovigilență;
5. Informații despre produsul veterinar medicinal.
 - 5.1 Rezumatul propus al caracteristicilor produsului, elaborat în conformitate cu articolul 35;
 - 5.2 Descrierea prezentării finale a produsului veterinar medicinal, inclusiv a ambalajului și a etichetei;

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

6. Alte informații.

6.1 Lista cuprinzând țările în care s-a acordat sau s-a revocat o autorizație de comercializare pentru medicamentul de uz veterinar;

6.2 Copii ale tuturor rezumatelor caracteristicilor produsului, astfel cum sunt incluse în condițiile autorizațiilor de comercializare acordate de către Agentie;

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

6.4 Lista cuprinzând țările în care medicamentul de uz veterinar urmează să fie introdus pe piață;

6.5 Rapoartele critice ale experților cu privire la calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentului de uz veterinar.

CONȚINUTUL DOCUMENTAȚIEI TEHNICE ÎNSOȚITE CU CEREREA DE ACORDARE A UNEI AUTORIZAȚII DE COMERCIALIZARE

Titlul I

PRINCIPII ȘI CERINȚE GENERALE

Capitolul I

PRINCIPII GENERALE

1. Documentația care însoțește o cerere de acordare a unei autorizații de comercializare în temeiul articolului 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 autoritatea competentă .

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 medicamentele de uz veterinar și ghidurile științifice referitoare la calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor de uz veterinar, publicate de autoritatea competentă .

3. În cazul medicamentelor de uz veterinar, pentru părțile corespunzătoare din dosar sunt aplicabile toate monografiile relevante din Farmacopeea Europeană, inclusiv monografiile generale și capitolele generale.

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

5. Toate informațiile care sunt relevante pentru evaluarea medicamentului de uz 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 medicamentul de uz veterinar.

6. Studiile farmacologice, toxicologice, privind reziduurile și cele preclinice de siguranță se efectuează în conformitate cu dispozițiile privind bunele practici de laborator (BPL) stabilite în Legea nr. 277/2018 privind substanțele chimice .

7. Toate experimentele pe animale se efectuează ținându-se cont de principiile stabilite în Legea nr. 211/2017 privind protecția animalelor folosite în scopuri

experimentale sau în alte scopuri științifice , în pofida locului în care se desfășoară experimentele.

8. Evaluarea riscurilor pentru mediu ale eliberării medicamentelor de uz veterinar care conțin organisme modificate genetic (OMG-uri) sau care constau în astfel de organisme în sensul Legii nr. 152/2022 cu privire la reglementarea și controlul organismelor modificate genetic se include în dosar sub forma unui document separat. Informațiile sunt prezentate în conformitate cu dispozițiile Legii nr. 152/2022 cu privire la reglementarea și controlul organismelor modificate genetic , luându-se în considerare ghidurile publicate de Comisie.

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 medicamentului de uz veterinar, inclusiv datele aflate la dispoziția publicului, nu fac obiectul protecției documentației tehnice.

Capitolul II

CERINȚELE PRIVIND CONȚINUTUL DOSARULUI

Orice dosar pentru o cerere de autorizație de comercializare a unui medicament de uz veterinar trebuie să cuprindă următoarele părți:

1. Partea 1: Rezumatul dosarului

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

1.1 partea 1A: pct. 1-4 și subpct. 6.1 -6.4;

1.2 partea 1B: pct. 5;

1.3 partea 1C: subpct. 6.5.

În ceea ce privește partea 1B subpct. 5.1 , în legătură cu articolul 35 alineatul (1) litera l), o cerere prin care se propune clasificarea unui medicament de uz 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 medicamentului de uz 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.

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

2.1 Datele farmaceutice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice) privind calitatea includ, pentru substanța activă sau substanțele active și pentru medicamentul de uz 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 medicamentului de uz veterinar.

2.2 Sunt aplicabile toate monografiile, inclusiv monografiile specifice, monografiile generale și capitolele generale din Farmacopeea Europeană. Pentru medicamente de uz veterinar 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 . În cazurile în care o substanță nu este descrisă nici în Farmacopeea europeană, nici în farmacopeea unui stat, se poate accepta și conformitatea cu o monografie din farmacopeea unei alte țări, 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.

2.3 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.

2.4 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, descrierea menționată se poate înlocui printr-o referință detaliată la farmacopeea în cauză.

2.5 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.

2.6 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).

2.7 În cazul medicamentelor de uz veterinar biologice, inclusiv al celor imunologice, se includ în dosar informații referitoare la solvenții necesari pentru prepararea produsului finit. Un medicament de uz 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 medicamente de uz veterinar biologice pot fi ambalați împreună cu flacoanele de substanță activă sau separat.

2.8 În conformitate cu Legea nr. 211/2017 privind protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau în alte scopuri științifice 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.

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

3.1 Dosarul studiilor vizând siguranța include următoarele:

3.1.1. 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;

3.1.2 o declarație de conformitate cu BPL pentru studiile preclinice de siguranță, dacă este cazul, împreună cu o analiză a contribuției pe care orice studiu care nu a fost realizat în conformitate cu BPL o poate aduce la evaluarea generală a riscurilor, și cu justificarea statutului de neconformitate cu BPL.

3.2 Dosarul cuprinde următoarele elemente:

3.2.1. un index al tuturor studiilor și trialurilor incluse în dosar;

3.2.2. justificarea omisiunii oricărui tip de studiu și de trial;

3.2.3. o explicație pentru includerea unui tip de studiu sau de trial alternativ;

3.2.4. 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.

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

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

4.2 Dosarul studiilor vizând eficacitatea include următoarele:

4.2.1 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;

4.2.2 o declarație de conformitate cu BPL pentru studiile preclinice de siguranță, dacă este cazul, împreună cu o analiză a contribuției pe care orice studiu care nu a fost realizat în conformitate cu BPL o poate aduce la evaluarea generală a riscurilor, și cu justificarea statutului de neconformitate cu BPL.

4.3 Dosarul cuprinde următoarele elemente:

4.3.1 un index al tuturor studiilor incluse în dosar;

4.3.2 o justificare a omiterii oricărui tip de studiu;

4.3.3 o explicație pentru includerea unui tip de studiu alternativ.

4.4 Obiectivul trialurilor clinice descrise în această parte este acela de a demonstra eficacitatea medicamentului de uz 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.

4.5 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.

4.6 Trialurile clinice (trialurile efectuate în teren) se desfășoară în conformitate cu principiile consacrate ale bunelor practici clinice, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.

4.7 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.

5. Cerințe detaliate pentru diferite tipuri de medicamente de uz veterinar sau dosare ale autorizațiilor de comercializare

Cerințele detaliate pentru diferite tipuri de medicamente de uz veterinar sau tipuri specifice de dosare ale autorizațiilor de comercializare sunt prezentate în prezenta anexă

Titlul II

CERINȚE PRIVIND MEDICAMENTELE DE UZ VETERINAR, ALTELE DECÂT MEDICAMENTELE DE UZ VETERINAR BIOLOGICE

Capitolul I

Rezumatul dosarului și documentația privind calitatea (informații fizico-chimice, biologice sau microbiologice)

Următoarele cerințe detaliate se aplică medicamentelor de uz veterinar, altele decât medicamentele de uz veterinar biologice, cu excepția cazului în care în Titlul V se specifică altfel:

1. Partea 1: Rezumatul dosarului (în conformitate cu Titlul I);

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

2.1. Descrierea produsului;

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

2.2.1 Compoziția calitativă a tuturor constituenților produsului medicinal înseamnă denumirea sau descrierea următoarelor:

2.2.1.1 substanța activă (substanțele active);

2.2.1.2 excipienții, constituenții excipienților, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv coloranți, conservanți, adjuvanți, stabilizatori, agenți de creștere a vâscozității, emulsifianți, substanțe aromatizante și aromatice;

2.2.1.3 alți constituenți ai învelișului exterior al medicamentelor de uz veterinar – cum ar fi capsule, capsule gelatinoase, dispozitive intraruminale etc. – destinați ingerării de către animale sau administrării pe altă cale;

2.2.1.4 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 medicamentul de uz veterinar și care se livrează împreună cu acesta.

2.2.2 Terminologia uzuală care trebuie folosită la descrierea constituenților medicamentelor de uz veterinar reprezintă, în pofida aplicării celorlalte dispoziții ale articolului 8:

2.2.2.1 pentru substanțele care apar în Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, în farmacopeea națională a unuia dintre state, titlul principal al monografiei în cauză, cu trimitere la farmacopeea respectivă;

2.2.2.2 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;

2.2.2.3 constituenții care nu au o denumire comună internațională sau o denumire științifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare a acestora și a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, orice alt detaliu relevant;

2.2.2.4 pentru materiile colorante, desemnarea prin codul stabilit în conformitate listele materiei prime medicamentoase, materialelor, articolelor, ambalajului primar și secundar, utilizate la prepararea și producerea medicamentelor

2.2.3 Pentru a se furniza compoziția cantitativă a tuturor substanțelor active și a excipienților din medicamentele de uz veterinar, 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.

2.2.4 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.

2.2.5 La informațiile privind compoziția cantitativă se adaugă:

2.2.5.1 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;

2.2.5.2 pentru medicamentele de uz veterinar 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;

2.2.5.3 pentru formele farmaceutice care urmează să fie administrate în cantități măsurate: masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă per cantitatea măsurată.

2.2.6 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.

2.2.7 Pentru medicamentele de uz veterinar care conțin o substanță activă care face pentru prima dată obiectul unei cereri de acordare a unei autorizații de comercializare, 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 medicamentelor de uz veterinar autorizate ulterior este exprimată în același mod pentru aceeași substanță activă.

2.3 Dezvoltarea produsului

2.3.1 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

medicamentului de uz veterinar, după cum este specificat în dosarul cererii pentru obținerea autorizației de comercializare.

2.3.2 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.

2.3.3 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.

2.3.4 În cazul în care produsul finit se furnizează împreună cu un dispozitiv de dozare, se demonstrează precizia dozelor.

2.3.5 Atunci când se recomandă utilizarea unui test auxiliar împreună cu produsul finit (de exemplu, un test de diagnostic), se furnizează informații relevante despre test.

2.3.6 Pentru medicamentele de uz veterinar 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.

2.4 Descrierea metodei de fabricație

2.4.1 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.

2.4.2 În acest sens, descrierea include cel puțin următoarele:

2.4.2.1 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;

2.4.2.2 descrierea diferitelor etape de fabricație, cu informații despre regimul procesului, sub formă de relatare însoțită de o diagramă a procesului;

2.4.2.3 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);

2.4.2.4 o listă a controalelor de producție, cu precizarea etapei de fabricație în care se efectuează și a criteriilor de acceptare;

2.4.2.5 studii experimentale de validare a procesului de fabricație și, după caz, schema de validare a procesului de fabricație pentru loturile de producție;

2.4.2.6 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.

2.5 Producția și controlul materialelor de start

2.5.1 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 medicamentul de uz veterinar).

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

2.5.3 Controalele de rutină efectuate pentru materialele de start se efectuează în același mod precum cel declarat în dosar.

2.5.4 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.

2.5.5 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.

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

2.6 Substanța sau substanțele active

2.6.1 Datele solicitate se transmit printr-una dintre cele trei modalități detaliate subpct. 2.6.2-2.6.4.

2.6.2 Se transmit următoarele detalii despre substanța sau substanțele active:

2.6.2.1 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;

2.6.2.2 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;

2.6.2.3 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;

2.6.2.4 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.

2.6.3 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 medicamentul de uz 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.

2.6.4 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.

2.7 Substanțele active prezentate în farmacopei

2.7.1 Se consideră că substanțele active care îndeplinesc cerințele din Farmacopeea Europeană sau, în absența unei monografii din Farmacopeea Europeană, din farmacopeea unuia dintre țări, 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.

2.7.2 În cazurile în care o specificație dintr-o monografie din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea națională a unui stat 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.

2.7.3 Autoritatea competentă 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.

2.8 Substanțe active care nu sunt prezentate într-o farmacopee

2.8.1 Substanțele active care nu sunt prezentate în nicio farmacopee se descriu sub forma unei monografii cu următoarele rubrici:

2.8.1.1 denumirea constituentului care îndeplinește condițiile din subpct. 2.2.2 se completează cu eventualele sinonime comerciale sau științifice;

2.8.1.2 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;

2.8.1.3 metodele de identificare se pot descrie sub forma procedurilor tehnice complete utilizate pentru producerea substanței și sub forma testelor care trebuie efectuate în mod obișnuit;

2.8.1.4 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;

2.8.1.5 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;

2.8.1.6 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.

2.8.2 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.

2.9 Caracteristicile fizico-chimice care pot afecta biodisponibilitatea

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

- 2.9.1.1 forma cristalină și solubilitatea;
- 2.9.1.2 dimensiunea particulelor;
- 2.9.1.3 starea de hidratare;
- 2.9.1.4 coeficientul de separare ulei/apă;
- 2.9.1.5 valorile pK/pH.

Subpunctele 2.9.1.1-2.9.1.3 nu se aplică substanțelor utilizate numai în soluție.

2.10 Excipienții

2.10.1 Se consideră că excipienții care îndeplinesc cerințele din Farmacopeea Europeană sau, în absența unei monografii din Farmacopeea Europeană, 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.

2.10.2 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 la subpct. 2.8.1.1- 2.8.1.5 pentru substanța activă. Se prezintă metodele propuse și datele de validare care stau la baza acestora.

2.10.3 Se prezintă o declarație pentru a se confirma că materiile colorante care urmează să fie incluse în medicamentele de uz veterinar îndeplinesc cerințele listelor materiei prime medicamentoase, materialelor, articolelor, ambalajului primar și secundar, utilizate la prepararea și producerea medicamentelor, cu excepția cazului în care cererea de autorizație de comercializare se referă la anumite medicamente de uz veterinar de uz topic, cum ar fi zgărzile și crotaliile medicamentate.

2.10.4 Se prezintă o declarație pentru a se confirma că materiile colorante corespund criteriilor de puritate prevăzute în Regulamentul sanitar privind aditivii alimentari.

2.10.5 Pentru excipienții noi, adică excipientul sau excipienții utilizați pentru prima dată într-un medicament de uz 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 cu prevederile subpct. 2.10.3-2.10.4.

2.11 Ambalajul (recipientele și sistemele de închidere)

2.12 Substanța activă

2.12.1 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.

2.12.2 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.

2.12.3 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.

12.3 Produsul finit

12.3.1 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 medicamentului de uz veterinar și de starea fizică (lichidă sau solidă) a formei farmaceutice.

12.3.2 În lipsa unei monografii care figurează într-o farmacopee, se propune și se justifică o specificație pentru materialul de ambalare.

12.3.3 Pentru materialele de ambalare utilizate pentru prima dată care intră în contact cu produsul, se prezintă informații privind compoziția, fabricarea și siguranța.

2.14 Substanțele de origine biologică

2.14.1 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 medicamentelor de uz

veterinar, inclusiv date referitoare la siguranța virală, în conformitate cu ghidurile relevante.

2.14.2 În documentație se furnizează informații care demonstrează faptul că materialele provenite de la specii de animale relevante pentru transmiterea encefalopatiei spongiforme transmisibile (EST) respectă cerințele prevăzute în Nota pentru îndrumarul privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților encefalopatiilor spongiforme animale prin medicamentele de uz uman și veterinar, precum și cerințele prevăzute în monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană. Pentru demonstrarea respectării acestor cerințe se pot utiliza certificatele de conformitate emise de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale, împreună cu trimerile la monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană.

12.5 Testele de control efectuate pe intermediarele izolate în cursul procesului de fabricație

12.5.1 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;

12.5.2 Se stabilește o specificație pentru fiecare intermediar și se descriu și se validează metodele de analiză, dacă este cazul;

12.5.3 Se transmit informațiile de pe ambalajul primar al intermediarului, dacă acestea diferă de cele pentru produsul finit;

12.5.4 Se stabilesc un termen de valabilitate și condiții de depozitare ale intermediarului, pe baza datelor care reies din studiile de stabilitate;

2.16 Testele de control efectuate pe produsul finit

2.16.1 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.

2.16.2 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.

2.16.3 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.

2.16.4 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 , 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.

2.17 Caracteristicile generale ale produsului finit

2.17.1 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.

2.17.2 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 ; același lucru este valabil în cazurile în care nu este posibilă aplicarea metodelor prevăzute de aceste farmacopei.

2.18 Identificarea și conținutul substanței sau substanțelor active

2.18.1 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.

2.18.2 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.

2.18.3 În anumite cazuri de amestecuri deosebit de complexe, în care analiza substanțelor active care sunt foarte numeroase sau prezente în cantități foarte mici ar necesita o cercetare complicată, dificil de realizat pe fiecare lot de producție, se poate omite analiza uneia sau mai multor substanțe active din produsul finit, cu condiția ca aceste analize să se realizeze în etape intermediare ale procesului de producție. Acest procedeu simplificat nu se poate extinde la caracterizarea substanțelor în cauză. Procedului simplificat i se adaugă o metodă de determinare

cantitativă, care să permită autorității competente să verifice, după introducerea pe piață a produsului medicinal, dacă acesta este conform cu specificația sa.

2.18.4 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.

2.18.5 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.

2.19 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.

2.20 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.

2.21 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.

2.22 Alte controale

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

2.23 Testul de stabilitate

2.24 Substanța sau substanțele active

2.24.1 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.

2.24.2 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.

2.24.3 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.

2.24.4 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.

2.25 Produsul finit

2.25.1 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.

2.25.2 Se prezintă tipul de studii de stabilitate efectuate, protocoalele utilizate, procedurile de analiză folosite și validarea acestora, împreună cu rezultatele detaliate.

2.25.3 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.

2.25.4 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.

2.25.5 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.

2.25.6 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.

2.25.7 Se indică și se justifică nivelurile maxime acceptate ale produselor de degradare individuale și totale la expirarea termenului de valabilitate.

2.25.8 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.

2.25.9 Concluziile trebuie să conțină rezultatele analizelor care justifică termenul de valabilitate propus și, după caz, perioada de utilizare în condițiile de depozitare recomandate.

2.25.10 În plus, pentru medicamentele de uz veterinar 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 medicamente de uz veterinar în conformitate cu instrucțiunile de utilizare recomandate.

2.26 Alte informații

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

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

3.1 Fiecare raport de studiu include:

- 3.1.1 o copie a planului studiului (a protocolului);
- 3.1.2 o declarație de conformitate cu bunele practici de laborator, după caz;
- 3.1.3 o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate;
- 3.1.4 o descriere și o justificare a sistemului de testare;
- 3.1.5 o descriere a rezultatelor obținute, suficient de detaliată pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor;
- 3.1.6 o analiză statistică a rezultatelor, dacă este cazul;

3.1.7 o analiză a rezultatelor, cu comentarii privind efectele observate și cele neobservate, precum și orice concluzie neobișnuită;

3.1.8 denumirea laboratorului;

3.1.9 numele conducătorului studiului;

3.1.10 semnătura și data;

3.1.11 locul și perioada de timp în care a fost efectuat studiul;

3.1.12 legenda cu abrevierile și codurile, indiferent dacă sunt acceptate pe plan internațional sau nu;

3.1.13 descrierea procedurilor matematice și statistice.

3.2 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 ar putea fi necesare studii noi.

3.3 Testele vizând siguranța

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

3.3.1.1 posibila toxicitate a medicamentului de uz veterinar și orice efect periculos sau nedorit care poate apărea la speciile-țintă în condițiile de utilizare propuse;

3.3.1.2 posibilele riscuri care ar putea rezulta în urma expunerii oamenilor la medicamentul de uz veterinar, de exemplu în timpul administrării acestuia la animal;

3.3.1.3 posibilele riscuri pentru mediu rezultate din utilizarea medicamentului de uz veterinar.

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

3.3.3 Un excipient utilizat pentru prima dată într-un medicament de uz veterinar sau pe o cale de administrare nouă se tratează la fel ca o substanță activă.

3.4 Identificarea precisă a produsului și a substanței sau substanțelor sale active

- 3.4.1 denumirea comună internațională (INN);
- 3.4.2 denumirea dată de Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată (IUPAC);
- 3.4.3 numărul CAS (*Chemical Abstracts Service*);
- 3.4.4 clasificarea terapeutică, farmacologică și chimică;
- 3.4.5 sinonime și abrevieri;
- 3.4.6 formula structurii;
- 3.4.7 formula moleculară;
- 3.4.8 masa moleculară;
- 3.4.9 gradul de puritate;
- 3.4.10 compoziția calitativă și cantitativă a impurităților;
- 3.4.11 descrierea proprietăților fizice:
 - 3.4.11.1 punctul de topire,
 - 3.4.11.2 punctul de fierbere,
 - 3.4.11.3 presiunea vaporilor,
 - 3.4.11.4 solubilitatea în apă și în solvenți organici, exprimată în g/l, cu indicarea temperaturii,
 - 3.4.11.5 densitatea,
 - 3.4.11.6 refracția luminii, rotația optică etc.;
- 3.4.12 formularea produsului.

3.5 Farmacologie

3.5.1 Studiile farmacologice au o importanță fundamentală pentru clarificarea mecanismelor prin care medicamentul de uz 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.

3.5.2 În cazul în care un medicament de uz 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 medicamentului de uz veterinar pentru utilizator.

3.5.3 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.

3.6 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.

3.7 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.

3.8 Toxicologie

3.8.1 Documentația privind toxicologia respectă ghidurile publicate de autoritatea competentă 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.

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

3.8.3 Toxicitatea dozei unice

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

3.8.3.1 posibilele efecte ale supradozei acute asupra speciilor-țintă;

3.8.3.2 posibilele efecte ale administrării accidentale la oameni;

3.8.3.3 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 medicamentului de uz veterinar prin inhalare sau contact cu pielea, se studiază respectivele căi de expunere.

3.8.4 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 amploarea și durata studiilor și pentru dozele alese.

3.8.5 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 subpct. 4.6 (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.

3.8.6 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.

3.8.7 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.

3.8.8 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 medicament de uz 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).

3.8.9 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).

3.8.10 Excepții

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

3.8.10.1 în condițiile de utilizare stabilite, se preconizează administrarea pe cale orală a medicamentului de uz veterinar la animal; sau

3.8.10.2 în condițiile de utilizare stabilite, se preconizează expunerea utilizatorului la medicamentul de uz veterinar pe cale orală.

3.9 Alte cerințe

3.10 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.

3.11 Observații la oameni

Se furnizează informații care să indice dacă substanțele active din punct de vedere farmacologic ale medicamentului de uz 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 medicamentului de uz veterinar, incluzând, după caz, rezultate ale unor studii publicate; în cazurile în care anumiți constituenți ai medicamentelor de uz veterinar nu sunt sau nu mai sunt utilizați ca medicamente în terapia umană, se specifică motivele pentru aceasta, dacă sunt publice.

3.12 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 medicamentelor de uz veterinar. 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 medicamentului de uz veterinar.

Datele privind rezistența în cadrul unei utilizări clinice a produsului la animale-țintă se abordează în conformitate cu subpct. 4.4. Când este relevant, se face trimitere la datele care fac obiectul subpct. 4.4.

3.12.1 În cazul animalelor de la care se obțin produse alimentare, în evaluarea iscurilor se abordează:

3.12.1.1 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 medicamentului de uz veterinar antimicrobian la animalele-țintă (identificarea pericolelor);

3.12.1.2 probabilitatea eliberării pericolului sau a pericolelor identificate de la speciile-țintă de animale, ca urmare a utilizării medicamentului de uz veterinar în cauză;

3.12.1.3 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.

3.12.2 Pentru animalele de companie, în analiza riscurilor pentru sănătatea umană sau cea publică se abordează:

3.12.2.1 identificarea bacteriilor rezistente sau a determinantilor de rezistență care ar putea fi asociați unor boli la om și care sunt selectați prin utilizarea medicamentului de uz veterinar antimicrobian la animalele-țintă;

3.12.2.2 o estimare a expunerii la bacterii zoonotice și comensale în speciile-țintă de animale, bazată pe condițiile de utilizare a medicamentului de uz veterinar în cauză;

3.12.2.3 luarea în considerare a expunerii ulterioare a omului la microorganisme rezistente la antimicrobiene și a consecințelor unei astfel de expuneri asupra sănătății umane.

3.12.3 Se abordează rezistența din mediu.

3.13 Siguranța utilizatorului

În această secțiune se includ o evaluare a efectelor constatate în subpct. 3.3-3.9 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).

3.14 Evaluarea riscurilor pentru mediu

3.14.1 Se efectuează o evaluare a riscurilor pentru mediu pentru a se estima potențialele efecte nocive pe care utilizarea medicamentului de uz 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.

3.14.2 Evaluarea se desfășoară în două etape. Prima etapă a evaluării se efectuează întotdeauna. Detaliile evaluării se furnizează în conformitate cu ghidurile publicate de autoritatea competentă. Se indică expunerea potențială a mediului la produs și nivelul de risc asociat unei asemenea expuneri, luându-se în considerare, în special, următoarele elemente:

3.14.2.1 specia sau speciile-țintă de animale și tipurile propuse de utilizare;

3.14.2.2 metoda de administrare, în special amplexarea posibilă în care produsul va pătrunde direct în sistemele ecologice;

3.14.2.3 posibila excreție a medicamentului, a substanțelor active ale acestuia sau a metaboliților relevanți în mediu, de către animalele tratate; persistența în aceste excremente;

3.14.2.4 eliminarea medicamentelor de uz veterinar neutilizate sau a altor deșeuri de produse medicinale.

3.14.3 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 autoritatea competentă. 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 prezentei legi.

3.14.4 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 Legea nr. 277/2018 și se evaluează în conformitate cu ghidurile publicate de autoritatea competentă și de către Agenția Europeană a Medicamentelor, pentru evaluarea caracterului PBT și vPvB al substanțelor din medicamentele de uz veterinar.

3.15 Testele privind reziduurile

3.15.1 În sensul prezentului subpunct, se aplică definițiile din Regulamentul privind măsurile și procedurile de stabilire a limitelor maxime admise de reziduuri ale substanțelor farmacologic active în produsele alimentare de origine animală.

3.15.2 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.

3.15.3 În cazul medicamentelor de uz veterinar destinate utilizării la animale de la care se obțin produse alimentare, documentația referitoare la reziduuri arată:

3.15.3.1 în ce măsură și cât timp persistă reziduurile de medicament de uz veterinar sau de metaboliți ai acestuia în țesuturile comestibile ale animalului tratat sau în laptele, ouăle și/sau mierea (ceară, dacă este cazul) obținute de la acesta;

3.15.3.2 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;

3.15.3.3 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.

3.16 Identificarea produsului

3.16.1 Se asigură identificarea produsului sau a medicamentelor de uz veterinar utilizate în cadrul testării, inclusiv prin menționarea următoarelor:

3.16.1.1 compoziția;

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

3.16.1.3 identificarea lotului.

3.17 Eliminarea reziduurilor (metabolismul și cinetica reziduurilor)

3.17.1 Obiectivul acestor studii, care măsoară viteza de eliminare a reziduurilor din animalul-țintă după ultima administrare a medicamentului de uz 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.

3.17.2 Se raportează starea actuală a LMR pentru componentele medicamentului de uz veterinar la speciile-țintă relevante.

3.17.3 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 medicament de uz 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.

3.17.4 Pe baza evaluării, se abordează raționamentul pentru perioada de așteptare propusă.

3.18 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.

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

4.1 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.

4.1 Farmacologie

4.2 Farmacodinamică

4.2.1 Se caracterizează efectele farmacodinamice ale substanței sau ale substanțelor active incluse în medicamentul de uz veterinar.

4.2.2 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).

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

4.2.4 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.

4.2.5 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.

4.3 Farmacocinetică

4.3.1 Datele farmacocinetice de bază referitoare la substanța activă sunt solicitate în contextul evaluării siguranței și a eficacității medicamentului de uz veterinar la speciile-țintă de animale, în special dacă este vorba de o substanță sau o formulare nouă.

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

4.3.2.1 descrierea caracteristicilor farmacocinetice de bază (și anume, absorbția, distribuția, metabolismul și excreția) substanței active din formulare;

4.3.2.2 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;

4.3.2.3 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 medicamentului de uz veterinar;

4.3.2.4 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.

4.3.3 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.

4.3.4 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.

4.4 Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la animale

4.4.1 Pentru medicamentele de uz veterinar 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 medicamentului de uz veterinar.

4.4.2 Rezistența relevantă pentru riscurile pentru oameni se abordează în conformitate cu subpct. 3.12. În cazul în care acest lucru este relevant, se face trimitere la datele prezentate în partea subpct. 3.12.

4.5 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.

4.6 Toleranța la specia sau speciile-țintă

Se investighează toleranța locală și sistemică a medicamentului de uz 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 medicamentelor de uz veterinar (VICH) și cu ghidul sau ghidurile relevante publicate de autoritatea competentă .

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.

4.7 Trial sau trialuri clinice

4.8 Principii generale

4.8.1 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 autoritatea competentă . Datele rezultate din trialurile clinice efectuate în afara țării 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.

4.8.2 Datele experimentale, cum ar fi trialurile exploratorii/pilot sau rezultatele abordărilor neexperimentale, se confirmă prin trialuri clinice, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.

4.8.3 Scopul trialurilor clinice este să investigheze în condiții de teren siguranța și eficacitatea unui medicament de uz 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 medicamentului de uz 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 medicamentului de uz veterinar, precum și de eventualele reacții adverse pe care le-ar putea produce acesta.

4.8.4 Toate trialurile clinice veterinare se efectuează în conformitate cu un protocol detaliat a trialului.

4.8.5 Pentru formulările destinate utilizării în trialuri clinice veterinare, mențiunea „numai pentru utilizare în trialuri clinice veterinare» trebuie să figureze distinct și permanent pe etichetă.

4.8.6 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 medicament de uz veterinar autorizat, 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.

4.8.7 În conceperea protocolului, în analiza și în evaluarea trialurilor clinice se utilizează principii statistice consacrate, în conformitate cu orientarea relevantă publicată de autoritatea competentă, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.

4.9 Documentația

4.10 Rezultatele studiilor preclinice

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

4.10.1 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;

4.10.2 testelor și investigațiilor vizând rezistența, dacă este cazul;

4.10.3 testelor care demonstrează siguranța animalului-țintă;

4.10.4 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:

- un rezumat;
- un protocol de studiu;

- 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;

- o analiză statistică a rezultatelor, dacă este cazul;
- o analiză obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea medicamentului de uz veterinar la animalele-țintă.

4.11 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 medicamentul de uz veterinar nu mai este autorizat.

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

4.11.1.1 numărul de animale de control și testate, tratate fie individual, fie colectiv, și defalcate în funcție de specie sau rasă, vârstă și sex;

4.11.1.2 numărul de animale retrase prematur din trialuri și motivele retragerii;

4.11.1.3 în cazul animalelor de control, dacă acestora:

4.11.1.3.1 nu li s-a administrat niciun tratament;

4.11.1.3.2 li s-a administrat placebo;

4.11.1.3.3 li s-a administrat un alt medicament de uz veterinar autorizat, 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

4.11.1.3.4 li s-a administrat aceeași substanță activă precum cea investigată, cu o formulare diferită sau pe o cale de administrare diferită;

4.11.1.4 frecvența reacțiilor adverse observate;

4.11.1.5 observații referitoare la efectul asupra performanțelor animalelor, după caz;

4.11.1.6 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;

4.11.1.7 o evaluare statistică a rezultatelor.

Investigatorul principal formulează concluzii generale privind eficacitatea și siguranța medicamentului de uz 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 medicamente de uz veterinar 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.

Titlul III

CERINȚE PRIVIND MEDICAMENTELE DE UZ VETERINAR BIOLOGICE ȘI ALTELE DECÂT PRODUSELE MEDICALE VETERINARE IMUNOLOGICE

1. Fără a aduce atingere cerințelor specifice prevăzute privind combaterea și eradicarea anumitor boli infecțioase ale animalelor, următoarele cerințe se aplică medicamentelor de uz veterinar 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 Titlul V și Titlul VI și în ghidurile relevante.

2. Următoarele cerințe se aplică medicamentelor de uz veterinar biologice, astfel cum sunt definite la articolul 4, altele decât medicamentele de uz veterinar biologice, cu excepția produselor definite la articolul 4 sau a cazului în care în Titlul V se specifică altfel.

3. 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.

4. Partea 1: Rezumatul dosarului (conform cerințelor Titlului I)

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

5.1 Descrierea produsului

5.2 Compoziția calitativă și cantitativă

5.2.1 Se precizează compoziția calitativă și cantitativă a medicamentului de uz veterinar biologic. Prezenta secțiune cuprinde informații referitoare la:

5.2.1.1 substanța sau substanțele active;

5.2.1.2 constituentul sau constituenții excipienților, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv adjuvanții, conservanții, stabilizatorii, agenții de îngroșare, emulsifianții, materiile colorante, substanțele aromatizante și aromatice, markerii etc.;

5.2.1.3 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);

5.2.1.4 solventul sau solvenții de reconstituire auxiliari;

5.2.1.5 și pentru orice solvent și dispozitiv auxiliar de reconstituire, dacă este cazul. În cazul în care dispozitivul nu se livrează împreună cu medicamentul de uz veterinar biologic, se furnizează informații relevante privind dispozitivul.

5.2.2 Pentru a se furniza compoziția cantitativă a tuturor substanțelor active și a excipienților din medicamentele de uz veterinar, 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.

5.2.3 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.

5.2.4 „Terminologia uzuală” care trebuie folosită la descrierea constituenților medicamentelor de uz veterinar biologice reprezintă, în pofida aplicării celorlalte dispoziții ale articolului 8:

5.2.4.1 pentru substanțele care apar în Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, în farmacopeea unuia dintre țări, titlul principal al monografiei în cauză, care va fi obligatoriu pentru toate substanțele respective, împreună cu trimiterea la farmacopeea în cauză;

5.2.4.2 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;

5.2.4.3 pentru materiile colorante, desemnarea prin codul care le este atribuit conform listelor materiei prime medicamentoase, materialelor, articolelor, ambalajului primar și secundar, utilizate la prepararea și producerea medicamentelor.

5.3 Dezvoltarea produsului

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

5.3.1.1 alegerea compoziției și a constituenților, în special cu privire la funcțiile avute în vedere ale acestora și la concentrațiile lor respective;

5.3.1.2 includerea unui conservant în compoziție, cu justificarea aferentă;

5.3.1.3 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;

5.3.1.4 caracteristicile microbiologice (puritatea microbiologică și activitatea antimicrobiană) și instrucțiunile de utilizare;

5.3.1.5 eventualul ambalaj suplimentar, ambalaj exterior, dacă este cazul;

5.3.1.6 dimensiunea propusă a ambalajelor în relație cu calea de administrare, posologia și specia sau speciile-țintă;

5.3.1.7 excesul sau excesele eventuale din formulare pentru garantarea unei potențe minime la finalul termenului de valabilitate, cu justificarea aferentă;

5.3.1.8 selectarea procesului de fabricație a substanței active și a produsului finit;

5.3.1.9 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;

5.3.1.10 în cazul în care produsul finit se furnizează împreună cu un dispozitiv de dozare, se demonstrează precizia dozei sau a dozelor;

5.3.1.11 atunci când se recomandă utilizarea unui test auxiliar împreună cu produsul finit (de exemplu, un test de diagnostic), se furnizează informații relevante despre test.

5.3.1.12 Explicația respectivă trebuie să fie confirmată de date științifice referitoare la dezvoltarea produsului.

5.4 Caracterizarea

5.5 Elucidarea structurii și a altor caracteristici

5.5.1 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.

5.5.2 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.

5.5.3 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.

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

5.6 Impurități

5.6.1 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.

5.6.2 Cazurile în care pentru anumite impurități se furnizează numai date calitative trebuie justificate.

5.7 Descrierea metodei de fabricație

5.7.1 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.

5.7.2 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.

5.7.3 Descrierea procesului de fabricație include cel puțin:

5.7.3.1 diferitele etape de fabricație, inclusiv producția substanței active și descrierea etapelor de purificare;

5.7.3.2 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;

5.7.3.3 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;

5.7.3.4 o listă a substanțelor și a etapelor corespunzătoare în care acestea sunt utilizate, inclusiv pentru substanțele care nu se pot recupera în cursul fabricației;

5.7.3.5 detalii privind amestecul, cu date cantitative referitoare la toate substanțele utilizate, inclusiv un exemplu de lot de producție reprezentativ;

5.7.3.6 o listă a controalelor de producție, cu precizarea etapei de fabricație în care sunt efectuate și a criteriilor de acceptare;

5.7.3.7 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.

5.7.4 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.

5.8 Producția și controlul materialelor de start

5.8.1 În sensul prezentului punct, „materiale de start” înseamnă toate componentele, inclusiv substanțele active, utilizate la fabricarea medicamentului de uz veterinar biologic. Mediile de cultură utilizate pentru producția substanțelor active se consideră a fi un singur material de start.

5.8.2 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.

5.8.3 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.

5.8.4 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 medicamentului de uz 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.

5.8.5 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.

5.8.6 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.

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

5.8.8 Materiile colorante trebuie să îndeplinească, în toate cazurile, cerințele prevăzute în listele materiei prime medicamentoase, materialelor, articolelor, ambalajului primar și secundar, utilizate la prepararea și producerea medicamentelor.

5.8.9 Utilizarea antibioticelor în timpul producției și a conservanților se realizează în conformitate cu Farmacopeea Europeană.

5.8.10 Pentru excipienții noi, adică excipientul sau excipienții utilizați pentru prima dată într-un medicament de uz 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 Titlul II subpct. 2.10.3-2.10.4.

5.9 Materialele de start prezentate în farmacopei

5.9.1 Monografiile Farmacopeii Europene se aplică tuturor materialelor de start care sunt prezentate în aceasta, cu excepția cazului în care se furnizează o justificare adecvată.

5.9.2 În privința altor substanțe, fiecare stat poate să prevadă respectarea propriei farmacopei naționale pentru medicamentele de uz veterinar fabricate pe teritoriul său.

5.9.3 Descrierea metodelor de analiză se poate înlocui cu o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.

5.9.4 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.

5.9.5 În cazul în care o specificație sau alte dispoziții dintr-o monografie a Farmacopeii Europene sau din farmacopeea națională a unui stat 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.

5.10 Materialele de start care nu sunt prezentate într-o farmacopee

5.11 Materialele de start de origine biologică

5.11.1 Dacă în procesul de fabricație a medicamentelor de uz veterinar 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.

5.11.2 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.

5.11.3 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.

5.11.4 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.

5.11.5 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.

5.11.6 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.

5.11.7 În cazul medicamentelor de uz veterinar 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 Legea nr. 152/2022 cu privire la reglementarea și controlul

organismelor modificate genetic.

5.11.8 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.

5.12 Materialele de start de origine nebiologică

5.12.1 Descrierea se furnizează sub forma unei monografii cu următoarele rubrici:

5.12.1.1 denumirea materialului de start, care îndeplinește cerințele prevăzute în subpct. 5.2.4, la care se adaugă eventualele sinonime comerciale sau științifice;

5.12.1.2 descrierea materialului de start, într-o formă similară celei utilizate în articolele descriptive din Farmacopeea Europeană;

5.12.1.3 funcția materialului de start;

5.12.1.4 metodele de identificare;

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

5.13 Testele de control efectuate în cursul procesului de fabricație

5.13.1 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.

5.13.2 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.

5.13.3 În conformitate cu Legea nr. 211/2017 privind protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau în alte scopuri științifice 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.

5.14 Testele de control efectuate pe produsul finit

5.15 Specificația produsului finit

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

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, 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.

5.16 Descrierea metodelor și validarea testelor de eliberare

5.16.1 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, osmolaritatea etc. Pentru fiecare dintre respectivele caracteristici, solicitantul stabilește, în fiecare caz în parte, specificații cu limite de încredere adecvate.

5.16.2 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.

5.16.3 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.

5.16.4 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 medicamentului de uz 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 medicamentul de uz veterinar biologic ar îndeplini cerințele dacă ar fi testat în totalitate în conformitate cu monografia.

5.16.5 Umiditatea reziduală

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

5.16.6 Volumul de umplere

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

5.17 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.

5.18 Uniformitatea loturilor

5.19 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.

5.20 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.

5.21 Testele de stabilitate

5.21.1 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.

5.21.2 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.

5.21.3 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.

5.21.4 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.

5.21.5 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.

5.21.6 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.

5.21.7 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.

5.21.8 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.

5.21.9 Se demonstrează eficacitatea oricărui sistem de conservare. Pot să fie suficiente informațiile privind eficacitatea conservanților în alte medicamente de uz veterinar biologice similare care provin de la același producător.

5.22 Alte informații

Pot fi incluse în dosar informații privind calitatea medicamentului de uz veterinar biologic care nu fac obiectul subpct. 5.1-5.21.

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

6.1 Fiecare raport de studiu include:

- 6.1.1 o copie a planului studiului (a protocolului);
- 6.1.2 o declarație de conformitate cu bunele practici de laborator, după caz;
- 6.1.3 o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate;
- 6.1.4 o descriere și o justificare a sistemului de testare;
- 6.1.5 o descriere a rezultatelor obținute, suficient de detaliată pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor;
- 6.1.6 o analiză statistică a rezultatelor, dacă este cazul;
- 6.1.7 o analiză a rezultatelor, cu comentarii privind efectele observate și cele neobservate, precum și orice concluzie neobișnuită;
- 6.1.8 denumirea laboratorului;
- 6.1.9 numele conducătorului studiului;
- 6.1.10 semnătura și data;
- 6.1.11 locul și perioada de timp în care a fost efectuat studiul;
- 6.1.12 legenda cu abrevierile și codurile, indiferent dacă sunt acceptate pe plan internațional sau nu;
- 6.1.13 descrierea procedurilor matematice și statistice.

6.2 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 ar putea fi necesare studii noi.

6.3 Testele vizând siguranța

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

6.3.1.1 posibila toxicitate a medicamentului de uz veterinar și orice efect periculos sau nedorit care poate apărea la speciile-țintă în condițiile de utilizare propuse;

6.3.1.2 posibilele riscuri care ar putea rezulta în urma expunerii oamenilor la medicamentul de uz veterinar, de exemplu în timpul administrării acestuia la animal;

6.3.1.3 posibilele riscuri pentru mediu rezultate din utilizarea medicamentului de uz veterinar.

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

6.3.3 Un excipient utilizat pentru prima dată într-un medicament de uz veterinar sau pe o cale de administrare nouă se tratează ca o substanță activă.

6.3.4 Se abordează toate secțiunile enumerate în subpct. 6.3. În funcție de natura produsului, anumite secțiuni ar putea să nu fie relevante și se pot omite studii, dacă există o justificare adecvată.

6.4 Identificarea precisă a produsului și a substanței sau substanțelor sale active, se efectuează după:

6.4.1 denumirea comună internațională (INN);

6.4.2 denumirea dată de Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată (IUPAC);

6.4.3 numărul CAS (*Chemical Abstracts Service*);

6.4.4 clasificarea terapeutică, farmacologică și chimică;

6.4.5 sinonime și abrevieri;

6.4.6 formula structurii;

6.4.7 formula moleculară;

6.4.8 masa moleculară;

6.4.9 gradul de impuritate;

6.4.10 compoziția calitativă și cantitativă a impurităților;

6.4.11 descrierea proprietăților fizice;

6.4.12 solubilitatea în apă și în solvenți organici, exprimată în g/l, cu indicarea temperaturii;

6.4.13 refracția luminii, rotația optică etc.;

6.4.14 formularea produsului.

6.5 Farmacologie

6.5.1 Studiile farmacologice au o importanță fundamentală pentru clarificarea mecanismelor prin care medicamentul de uz 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.

6.5.2 Studiile farmacologice pot fi de ajutor și pentru înțelegerea fenomenelor toxicologice. În cazul în care un medicament de uz 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 medicamentului de uz veterinar.

6.5.3 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.

6.6 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.

6.7 . 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.

6.8 Toxicologie

6.8.1 Documentația privind toxicologia respectă ghidurile publicate de autoritatea competentă 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.

6.8.2 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.

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

6.9 Toxicitatea dozei unice

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

6.9.1.1 posibilele efecte ale supradozei acute asupra speciilor-țintă;

6.9.1.2 posibilele efecte ale administrării accidentale la oameni;

6.9.1.3 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 medicamentului de uz veterinar prin inhalare sau contact cu pielea, se studiază respectivele căi de expunere.

6.10 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.

6.11 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 subpt. 7.7 (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.

6.12 Toxicitatea pentru reproducere, inclusiv toxicitatea pentru dezvoltare

6.12.1 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.

6.12.2 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.

6.13 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 medicament de uz 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).

6.14 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).

6.15 Excepții

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

6.15.1.1 în condițiile de utilizare stabilite, se preconizează administrarea pe cale orală a medicamentului de uz veterinar la animal; sau

6.15.1.2 în condițiile de utilizare stabilite, se preconizează expunerea utilizatorului la medicamentul de uz veterinar pe cale orală.

6.16 Alte cerințe

6.17 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.

6.18 Observații la oameni

Se furnizează informații din care să reiasă dacă substanțele active din punct de vedere farmacologic ale medicamentului de uz 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 medicamentului de uz veterinar; se menționează cazurile în care constituenții produselor nu sunt utilizați sau nu mai sunt utilizați ca produse medicinale în terapia umană din motive de siguranță, dacă respectivele cazuri se află la dispoziția publicului.

6.19 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 medicamentelor de uz veterinar. 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 medicamentului de uz veterinar.

Datele privind rezistența în cadrul unei utilizări clinice a produsului la animale-țintă se abordează în conformitate cu subpct. 7.5. Dacă este relevant, se face trimitere la datele prezentate în subpct. 7.5.

6.19.1 În cazul animalelor de la care se obțin produse alimentare, în evaluarea riscurilor se abordează:

6.19.1.1 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 medicamentului de uz veterinar antimicrobian la animalele-țintă (identificarea pericolelor);

6.19.1.2 probabilitatea eliberării pericolului sau a pericolelor identificate de la speciile-țintă de animale, ca urmare a utilizării medicamentului de uz veterinar în cauză;

6.19.1.3 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.

6.19.2 Pentru animalele de companie, analiza riscurilor pentru sănătatea umană sau cea publică abordează:

6.19.2.1 identificarea bacteriilor rezistente sau a determinanților de rezistență care ar putea fi asociați unor boli la om și care sunt selectați prin utilizarea medicamentului de uz veterinar antimicrobian la animalele-țintă;

6.19.2.2 o estimare a expunerii la bacterii zoonotice și comensale în speciile-țintă de animale, bazată pe condițiile de utilizare a medicamentului de uz veterinar în cauză;

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

6.19.3 Se abordează rezistența din mediu.

6.20 Siguranța utilizatorului

În secțiunea referitoare la siguranța utilizatorului se includ o evaluare a efectelor constatate în subpct. 6.3-6.16 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.

6.21 Evaluarea riscurilor pentru mediu

6.22 Evaluarea riscurilor pentru mediu ale medicamentelor de uz veterinar care nu conțin organisme modificate genetic și care nu constau în astfel de organisme

6.22.1 Se efectuează o evaluare a riscurilor pentru mediu pentru a se estima potențialele efecte nocive pe care utilizarea medicamentului de uz 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.

6.22.2 Evaluarea se desfășoară în două etape. Prima etapă a evaluării se efectuează întotdeauna. Detaliile evaluării se furnizează în conformitate cu ghidurile publicate de autoritatea competentă. Se indică expunerea potențială a mediului la produs și nivelul de risc asociat unei asemenea expuneri, luându-se în considerare, în special, următoarele elemente:

6.22.2.1 specia sau speciile-țintă de animale și tipurile propuse de utilizare;

6.22.2.2 metoda de administrare, în special amploarea posibilă în care produsul va pătrunde direct în sistemele ecologice;

6.22.2.3 posibila excreție a medicamentului, a substanțelor active ale acestuia sau a metaboliților relevanți în mediu, de către animalele tratate; persistența în aceste excremente;

6.22.2.4 eliminarea medicamentelor de uz veterinar neutilizate sau a altor deșeuri de produse medicinale.

6.22.3 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 autoritatea competentă . 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 metabolizilor, în cazul unui risc identificat, care au fost obținute în timpul desfășurării celorlalte teste și trialuri necesare în baza prezentei legi.

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) și se evaluează în conformitate cu ghidurile publicate de autoritatea competentă pentru evaluarea caracterului PBT și vPvB al substanțelor din medicamentele de uz veterinar.

6.23 Evaluarea riscului pentru mediu al medicamentelor de uz veterinar care conțin organisme modificate genetic sau care constau în astfel de organisme

6.23.1 În cazul medicamentelor de uz veterinar care conțin organisme modificate genetic sau care constau în astfel de organisme, cererea este însoțită și de documentele prevăzute în Legea nr.152/2022 cu privire la reglementarea și controlul organismelor modificate genetic .

6.23.2 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 nr. 2 la Legea nr.152/2022 cu privire la reglementarea și controlul organismelor modificate genetic.

6.24 Testele privind reziduurile

6.24.1 În sensul prezentului punct, se aplică definițiile din Regulamentul privind măsurile și procedurile de stabilire a limitelor maxime admise de reziduuri ale substanțelor farmacologic active în produsele alimentare de origine animală.

6.24.2 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.

6.24.3 În cazul medicamentelor de uz veterinar destinate utilizării la animale de la care se obțin produse alimentare, documentația referitoare la reziduuri arată:

6.24.3.1 în ce măsură și cât timp persistă reziduurile de medicament de uz 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;

6.24.3.2 că, pentru prevenirea oricăror riscuri pentru sănătatea consumatorului cauzate de produsele alimentare obținute din animale tratate, este posibil să se stabilească perioade de așteptare realiste care pot fi respectate în condițiile concrete din agricultură;

6.24.3.3 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.

6.25 Identificarea produsului

6.25.1 Se asigură identificarea produsului sau a medicamentelor de uz veterinar utilizate în cadrul testării, inclusiv prin menționarea următoarelor:

6.25.1.1 compoziția;

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

6.25.1.3 identificarea lotului.

6.26 Depleția reziduurilor

6.26.1 Obiectivul acestor studii, care măsoară viteza de dispariție a reziduurilor din animalul-țintă după ultima administrare a medicamentului de uz 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.

6.26.2 Se raportează starea actuală a limitei maxime de reziduuri pentru componentele medicamentului de uz veterinar la speciile-țintă relevante.

6.26.3 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 medicament de uz 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.

6.26.4 Pe baza evaluării, se abordează raționamentul pentru perioada de așteptare propusă.

6.27 Metoda de analiză a reziduurilor

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

6.27.2 Adecvația metodei de analiză propuse se evaluează raportat la stadiul cunoștințelor științifice și tehnice disponibile la momentul depunerii cererii.

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

7.1 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.

7.2 Farmacologie

7.3 Farmacodinamică

7.3.1 Se caracterizează efectele farmacodinamice ale substanței sau substanțelor active incluse în medicamentul de uz veterinar.

7.3.2 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.

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

7.3.4 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.

7.3.5 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.

7.4 Farmacocinetică

7.4.1 Datele farmacocinetice de bază referitoare la substanța activă sunt solicitate în contextul evaluării siguranței și a eficacității medicamentului de uz veterinar la speciile-țintă de animale, în special dacă este vorba de o substanță sau o formulare nouă.

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

7.4.2.1 descrierea caracteristicilor farmacocinetice de bază (și anume, absorbția, distribuția, metabolismul și excreția) substanței active din formulare;

7.4.2.2 investigarea relațiilor dintre posologie, concentrația în plasmă și în țesuturi de-a lungul timpului și efectele farmacologice, terapeutice sau toxice;

7.4.2.3 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 medicamentului de uz veterinar;

7.4.2.4 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.

7.4.3 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.

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

7.4.5 Pentru combinații fixe, conform Titlului V;

7.5 Dezvoltarea rezistenței și riscul asociat la animale;

7.5.1 Pentru medicamentele de uz veterinar 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 medicamentului de uz veterinar.

7.5.2 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.

7.6 Determinarea și confirmarea dozei

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

7.6.2 Pentru studiile efectuate în condiții de teren se furnizează informații relevante, astfel cum se subliniază în studiile clinice.

7.7 Toleranța la specia sau speciile-țintă

7.7.1 Se investighează toleranța locală și sistemică a medicamentului de uz 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.

7.7.2 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 autoritatea competentă. 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.

7.8 Trialuri clinice

7.9 Principii generale

7.9.1 Trialurile clinice se concep, se efectuează și se raportează ținându-se seama de VICH și de ghidurile relevante publicate de autoritatea competentă . Datele rezultate din trialurile clinice efectuate în afara țării 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.

7.9.2 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.

7.9.3 Scopul trialurilor clinice este să investigheze în condiții de teren siguranța și eficacitatea unui medicament de uz 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 medicamentului de uz 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 medicamentului de uz veterinar, precum și de eventualele reacții adverse pe care le-ar putea produce acesta.

7.9.4 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.

7.9.5 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 medicament de uz veterinar autorizat, 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.

7.9.6 În conceperea protocolului, în analiza și în evaluarea trialurilor clinice se utilizează principii statistice consacrate, în conformitate cu orientarea relevantă publicată de autoritatea competentă , exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.

7.10 Documentația

Dosarul vizând eficacitatea include toată documentația preclinică și clinică, indiferent dacă este favorabilă sau nefavorabilă medicamentelor de uz veterinar,

pentru a se permite o evaluare generală obiectivă a raportului beneficiu/risc specific produsului în cauză.

7.11 Rezultatele studiilor preclinice

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

7.11.1.1 testelor care demonstrează activitatea farmacologică;

7.11.1.2 testelor care demonstrează mecanismele farmacodinamice care stau la baza efectului terapeutic;

7.11.1.3 testelor care demonstrează principalul profil farmacocinetic;

7.11.1.4 testelor care demonstrează siguranța animalului-țintă;

7.11.1.5 testelor pentru determinarea și confirmarea dozei (inclusiv intervalul dintre doze, durata tratamentului și orice interval până la readministrarea tratamentului)

7.11.1.6 testelor și investigațiilor vizând rezistența, dacă este cazul.

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

7.11.2.1 un rezumat;

7.11.2.2 un protocol de studiu;

7.11.2.3 o descriere detaliată a obiectivelor, a concepției și a efectuării, în care sunt incluse metodele, aparatul și materialele utilizate, detalii cu privire la specie, vârstă, greutate, sex, număr, rasă de animale, identificarea animalelor, doza, calea și schema de administrare;

7.11.2.4 o analiză statistică a rezultatelor;

7.11.2.5 o analiză obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea medicamentului de uz veterinar la animalele-țintă.

Omiterea oricăreia dintre aceste date trebuie justificată.

7.12 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 medicamentul de uz veterinar nu mai este autorizat.

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

7.12.1.1 numărul de animale de control și testate, tratate fie individual, fie colectiv, și defalcate în funcție de specie sau rasă, vârstă și sex;

7.12.1.2 numărul de animale retrase prematur din trialuri și motivele retragerii;

7.12.1.3 în cazul animalelor de control, dacă acestora:

7.12.1.3.1 nu li s-a administrat niciun tratament;

7.12.1.3.2 li s-a administrat un placebo;

7.12.1.3.3 li s-a administrat un alt medicament de uz veterinar autorizat, 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

7.12.1.3.4 li s-a administrat aceeași substanță activă precum cea investigată, cu o formulare diferită sau pe o cale de administrare diferită;

7.12.1.4 frecvența reacțiilor adverse observate;

7.12.1.5 observații referitoare la efectul asupra performanțelor animalelor, după caz;

7.12.1.6 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;

7.12.1.7 o evaluare statistică a rezultatelor.

Investigatorul principal formulează concluzii generale privind eficacitatea și siguranța medicamentului de uz 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 medicamente de uz veterinar 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.

TITLUL IV

CERINȚE PRIVIND MEDICAMENTELE DE UZ VETERINAR IMUNOLOGICE

1. Următoarele cerințe se aplică medicamentelor de uz veterinar imunologice, astfel cum sunt definite la articolul 4 alineatul (5), cu excepția cazului în care în Titlul V se specifică altfel.

2. Partea 1: Rezumatul dosarului (conform Titlului I).

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

3.1 Descrierea produsului

3.2 Compoziția calitativă și cantitativă

3.2.1 Compoziția calitativă a tuturor constituenților medicamentului de uz veterinar imunologic reprezintă denumirea sau descrierea următoarelor:

3.2.1.1 substanța sau substanțele active;

3.2.1.2 constituenții adjuvanților;

3.2.1.3 constituentul sau constituenții altor excipienți, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv conservanții, stabilizatorii, materiile colorante, substanțele aromatizante și aromatice, markerii etc.;

3.2.1.4 solvenții de reconstituire auxiliari.

3.2.2 Datele de la subpct. 3.2.1 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 medicamentul de uz veterinar imunologic și care se livrează împreună cu acesta. În cazul în care dispozitivul nu se livrează împreună cu medicamentul de uz veterinar imunologic, se furnizează informații relevante privind dispozitivul, în cazul în care acestea sunt necesare pentru evaluarea produsului.

3.2.3 Terminologia uzuală care trebuie folosită la descrierea constituenților medicamentelor de uz veterinar imunologice reprezintă, în pofida aplicării celorlalte dispoziții ale articolului 8:

3.2.3.1 pentru substanțele care apar în Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, în farmacopeea unuia dintre țări, titlul principal al monografiei în cauză, care va fi obligatoriu pentru toate substanțele respective, împreună cu trimiterea la farmacopeea în cauză;

3.2.3.2 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;

3.2.3.3 pentru materiile colorante, desemnarea acestora conform listelor materiei prime medicamentoase, materialelor, articolelor, ambalajului primar și secundar, utilizate la prepararea și producerea medicamentelor.

3.2.4 Pentru a se preciza compoziția cantitativă a substanțelor active ale unui medicament de uz 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;

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

3.2.6 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.

3.2.7 Compoziția se indică sub forma cantităților minime și, dacă este cazul, a cantităților maxime.

3.3 Dezvoltarea produsului

3.3.1. Se oferă explicații cu privire la următoarele, dar nu neapărat numai la acestea:

3.3.1.1 alegerea compoziției și a constituenților, în special cu privire la funcțiile avute în vedere ale acestora și la concentrațiile lor respective;

3.3.1.2 includerea unui conservant în compoziție, cu justificarea aferentă;

3.3.1.3 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;

3.3.1.4 eventualul ambalaj suplimentar, ambalaj exterior, dacă este cazul;

3.3.1.5 dimensiunea propusă a ambalajelor în relație cu calea de administrare, posologia și specia sau speciile-țintă;

3.3.1.6 excesul sau excesele eventuale din formulare pentru garantarea unei potențe minime/conținut minim de antigen la finalul termenului de valabilitate, cu justificarea aferentă;

3.3.1.7 selectarea procesului de fabricație a substanței active și a produsului finit;

3.3.1.8 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;

3.3.1.9 atunci când se recomandă utilizarea unui test auxiliar împreună cu produsul finit (de exemplu, un test de diagnostic), se furnizează informații relevante despre test.

3.3.2 Explicația respectivă trebuie să fie confirmată de date științifice referitoare la dezvoltarea produsului.

3.4 Descrierea metodei de fabricație

3.4.1 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.

3.4.2 Descrierea procesului de fabricație include cel puțin:

3.4.2.1 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;

3.4.2.2 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;

3.4.2.3 o listă a substanțelor și a etapelor corespunzătoare în care acestea sunt utilizate, inclusiv pentru substanțele care nu se pot recupera în cursul fabricației;

3.4.2.4 detalii privind amestecul, cu date cantitative referitoare la toate substanțele utilizate, inclusiv un exemplu de lot de producție reprezentativ;

3.4.2.5 o listă a controalelor de producție, cu precizarea etapei de fabricație în care se efectuează;

3.4.2.6 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.

3.4.3 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.

3.5 Producția și controlul materialelor de start

3.5.1 În sensul prezentei părți, „materiale de start” înseamnă toate componentele utilizate la fabricarea medicamentului de uz veterinar imunologic.

3.5.2 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.

3.5.3 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.

3.5.4 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 medicamentului de uz 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.

3.5.5 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.

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

3.5.7 Materiile colorante trebuie, în toate cazurile, să îndeplinească cerințele prevăzute listele materiei prime medicamentoase, materialelor, articolelor, ambalajului primar și secundar, utilizate la prepararea și producerea medicamentelor.

3.5.8 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.

3.5.9 Pentru excipienții noi, adică excipientul sau excipienții utilizați pentru prima dată într-un medicament de uz veterinar sau pe o cale de administrare nouă, se transmit detalii cu privire la fabricație, caracterizare și controale, cu trimeri la datele de siguranță justificative, atât clinice, cât și neclinice. Pentru materiile colorante se consideră suficiente declarațiile de conformitate menționate în Titlul II subpct.2.10.3-2.10.4

3.6 Materialele de start prezentate în farmacopei

3.6.1 Monografiile Farmacopeii Europene se aplică tuturor materialelor de start care sunt prezentate în aceasta, cu excepția cazului în care se furnizează o justificare potrivită.

3.6.2 În privința altor substanțe, fiecare stat poate să prevadă respectarea propriei farmacopei naționale pentru medicamentele de uz veterinar fabricate pe teritoriul său.

3.6.3 Descrierea metodelor de analiză se poate înlocui cu o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.

3.6.4 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.

3.6.5 În cazurile în care o specificație sau alte dispoziții dintr-o monografie a Farmacopeii Europene sau din farmacopeea națională a unui alt stat 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.

3.7 Materialele de start care nu sunt prezentate într-o farmacopee

3.8 Materialele de start de origine biologică

3.8.1 Descrierea se furnizează sub forma unei monografii.

3.8.2 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 medicamentelor de uz veterinar 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.

3.8.3 Se descriu și se documentează originea, inclusiv regiunea geografică, și istoricul materialelor de start.

3.8.4 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.

3.8.5 În cazul medicamentelor de uz veterinar 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 Legea nr. 152/2022 cu privire la reglementarea și controlul organismelor modificate genetic

3.8.6 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.

3.8.7 Se furnizează informații cu privire la toate substanțele de origine biologică întrebuințate în oricare dintre etapele procedurii de fabricație. Aceste informații includ următoarele:

3.8.7.1 detalii cu privire la sursa materialelor;

3.8.7.2 detalii cu privire la toate procesele de prelucrare, purificare și inactivare aplicate, cu informații privind validarea respectivelor procese și controale de pe parcursul producției;

3.8.7.3 detalii privind toate testele de contaminare efectuate pe fiecare lot de substanță.

3.8.8 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.

3.8.9 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.

3.8.10 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.

3.8.11 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.

3.9 Materialele de start de origine nebiologică

3.9.1 Descrierea se furnizează sub forma unei monografii cu următoarele rubrici:

3.9.1.1 denumirea materialului de start, care îndeplinește cerințele prevăzute în subpct. 3.2.3, la care se adaugă eventualele sinonime comerciale sau științifice;

3.9.1.2 descrierea materialului de start, într-o formă similară celei utilizate în articolele descriptive din Farmacopeea Europeană;

3.9.1.3 funcția materialului de start;

3.9.1.4 metodele de identificare;

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

3.10 Testele de control efectuate în cursul procesului de fabricație

3.10.1 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.

3.10.2 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.

3.10.3 În conformitate cu dispozițiile Legii nr. 211/2017 privind protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau în alte scopuri științifice și Convenția europeană pentru protecția animalelor vertebrate utilizate în experimente și alte scopuri științifice, testele se efectuează astfel încât să se utilizeze un număr minim de animale și să se reducă la minimum durerea, suferința, stresul sau vătămările de durată. Dacă este posibil, se utilizează ca alternativă un test *in vitro* atunci când acesta determină înlocuirea sau reducerea utilizării animalelor sau reducerea suferinței.

3.11 Testele de control efectuate pe produsul finit

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

3.11.2 Dacă există monografii adecvate, când se utilizează alte proceduri de testare și valori-limită decât cele menționate în monografiile din Farmacopeea Europeană sau, dacă nu din aceasta, din farmacopeea unui alt stat, 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 eşantioane 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.

3.11.3 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.

3.11.4 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.

3.11.5 În conformitate cu dispozițiile Legii nr. 211/2017 privind protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau în alte scopuri științifice și Convenției europene pentru protecția animalelor vertebrate utilizate în experimente și alte scopuri științifice, testele se efectuează astfel încât să se utilizeze un număr minim de animale și să se reducă la minimum durerea, suferința, stresul sau vătămările de durată. Dacă este posibil, se utilizează ca alternativă un test *in vitro* atunci când acesta determină înlocuirea sau reducerea utilizării animalelor sau reducerea suferinței.

3.11.6 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.

3.11.7 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.

3.11.8 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.

3.11.9 Identificarea și analiza adjuvanților

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

13.11.10 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.

13.11.1 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 medicamentului de uz 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.

13.11.2 Umiditatea reziduală

Pentru fiecare lot de produs liofilizat se testează umiditatea reziduală.

13.11.3 Volumul de umplere

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

3.12 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.

3.13 Testele de stabilitate

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

3.13.2 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. Respectivele teste trebuie să fie întotdeauna studii în timp real.

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

3.13.3 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.

3.13.4 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.

3.13.5 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.

3.13.6 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.

3.13.7 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.

3.13.8 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.

3.13.9 Se demonstrează eficacitatea oricărui sistem de conservare.

3.13.10 Pot să fie suficiente informațiile privind eficacitatea conservanților în alte medicamente de uz veterinar imunologice similare care provin de la același producător.

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

3.14 Alte informații

Pot fi incluse în dosar informații privind calitatea medicamentului de uz veterinar imunologic care nu fac obiectul prezentului punct.

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

4.1 Cerințe generale

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

4.1.1.1 siguranța medicamentului de uz 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;

4.1.1.2 posibilele efecte nocive pentru om determinate de reziduurile medicamentelor de uz veterinar sau ale substanțelor din compoziția medicamentului de uz veterinar care sunt prezente în produsele alimentare obținute de la animalele tratate;

4.1.1.3 posibilele riscuri care ar putea rezulta în urma expunerii oamenilor la medicamentul de uz veterinar, de exemplu în timpul administrării acestuia la animal;

4.1.1.4 posibilele riscuri pentru mediu rezultate din utilizarea medicamentului de uz veterinar.

4.1.2 Studiile preclinice de siguranță se efectuează în conformitate cu cerințele în materie de BPL.

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

4.1.3 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.

4.1.4 Sunt necesare proceduri scrise sistematice prestabilite pentru organizarea, efectuarea, colectarea datelor, documentarea și verificarea trialurilor vizând siguranța.

4.1.5 Trialurile clinice (trialurile efectuate în teren) se desfășoară în conformitate cu principiile consacrate ale bunelor practici clinice (BPC). Abaterile trebuie justificate.

4.1.6 Studiile vizând siguranța trebuie să îndeplinească cerințele relevante din Farmacopeea Europeană. Abaterile trebuie justificate.

4.1.7 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.

4.1.8 Pentru testele de laborator descrise în subpct. 4.1, 4.2 și 4.3, doza de medicament de uz 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.

4.1.9 Siguranța unui medicament de uz 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.

4.1.10 În cazul medicamentelor de uz veterinar imunologice care constau în organisme vii, cerințele speciale sunt incluse în partea B.6.

4.1.11 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 subpct. 5.2.4 și 5.3.3.

4.2 Studiile preclinice

4.2.1 Siguranța administrării unei doze unice

Medicamentul de uz 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 subpct. 4.2.3 sau poate fi omis în cazul în care pe parcursul studiului de supradozare prevăzut la subpct. 4.2.2 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.

4.2.2 Siguranța administrării unei supradoze unice

Numai medicamentele de uz veterinar 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 medicamentul de uz veterinar imunologic, constând în mod normal în 10 doze, cu excepția cazului în care se justifică selectarea celei mai sensibile dintre mai multe căi de administrare similare. În cazul medicamentelor de uz veterinar 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.

4.2.3 Siguranța administrării repetate a unei doze unice

În cazul medicamentelor de uz veterinar 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.

4.2.4 Examinarea performanței reproductive

Se are în vedere examinarea performanței reproductive dacă medicamentul de uz 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 medicamentele de uz veterinar 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 subpct. 4.2.1, 4.2.2 și 4.2.3 sau din trialurile efectuate în teren menționate în subpct. 4.3.

4.2.5 Examinarea funcțiilor imunologice

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

4.2.6 Cerințe speciale pentru vaccinurile vii:

4.2.6 .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.

4.2.6 .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 Regulamentului privind monitorizarea zoonozelor și a agenților zoonotici 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.

4.2.6 .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.

4.2.6 .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.

4.2.6 .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.

4.2.7 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 autoritatea competentă .

4.2.8 Interacțiuni

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

4.3 Trialuri clinice

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

4.4 Evaluarea riscurilor pentru mediu

4.4.1 Se efectuează o evaluare a riscurilor pentru mediu pentru a se estima potențialele efecte nocive pe care utilizarea medicamentului de uz 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.

4.4.2 Evaluarea se desfășoară în două etape. Prima etapă a evaluării se efectuează întotdeauna. Detaliile evaluării se furnizează în conformitate cu ghidurile publicate de autoritatea competentă . Se indică expunerea potențială a mediului la produs și nivelul de risc asociat unei asemenea expuneri, luându-se în considerare, în special, următoarele elemente:

4.4.2.1 specia sau speciile-țintă de animale și utilizările propuse;

4.4.2.2 calea și metoda de administrare, în special măsura în care se preconizează că produsul va pătrunde direct în sistemul de mediu;

4.4.2.3 posibila excreție sau secreție de către animalele tratate a produsului și a substanțelor sale active în mediu și persistența în aceste excremente sau secreții;

4.4.2.4 eliminarea produsului medicinal neutilizat sau a deșeurilor acestuia.

4.4.3 În cazul tulpinilor vii din vaccin care pot fi zoonotice, se evaluează riscul pentru oameni.

4.4.4 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 medicamentul de uz veterinar le poate avea pentru mediu. Dacă este necesar, se realizează studii suplimentare privind impactul produsului (pentru sol, apă, aer, sisteme acvatice, organisme nevizate).

4.4.5 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 medicamente de uz veterinar 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.

4.5 Evaluarea necesară în cazul medicamentelor de uz veterinar care conțin organisme modificate genetic sau care constau în astfel de organisme

4.5.1 În cazul medicamentelor de uz veterinar care conțin organisme modificate genetic (OMG) sau care constau în astfel de organisme, la cerere se anexează și documentele prevăzute în Legea nr. 152/2022 cu privire la reglementarea și controlul organismelor modificate genetic și în ghidurile specifice care abordează OMG-urile.

4.5.2 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 Legea nr. 152/2022 cu privire la reglementarea și controlul organismelor modificate genetic.

4.6 Testele vizând reziduurile care trebuie incluse în studiile preclinice

4.6.1 Pentru medicamentele de uz veterinar imunologice, în mod normal nu este necesar să se realizeze studii vizând reziduurile.

4.6.2 Dacă la fabricarea medicamentelor de uz veterinar 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.

4.6.3 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.

4.6.4 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.

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

5.1 Cerințe generale

5.1.1 Trebuie respectate următoarele cerințe generale:

5.1.1.1 studiile de eficacitate trebuie să respecte cerințele generale din Farmacopeea Europeană. Abaterile trebuie justificate.

5.1.1.2 parametrul principal pe care se bazează determinarea eficacității trebuie definit de către investigator la momentul conceperii studiului și nu trebuie modificat după finalizarea studiului;

5.1.1.3 analiza statistică planificată se descrie în detaliu în protocoalele de studiu;

5.1.1.4 alegerea antigenelor sau a tulpinilor vaccinale trebuie justificată pe baza datelor epizootice;

5.1.1.5 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.

5.1.2 În general, studiile preclinice trebuie să fie confirmate prin trialuri clinice efectuate în teren.

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

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

5.1.3 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.

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

5.1.4.1 Eficacitatea unui medicament de uz 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.

5.1.4.2 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.

5.1.4.3 Se demonstrează eficacitatea fiecăreia dintre componentele medicamentelor de uz veterinar imunologice multivalente și combinate. În cazul în care se recomandă ca produsul să fie administrat în combinație cu un alt medicament de uz veterinar sau simultan cu acesta, eficacitatea asocierii se demonstrează prin intermediul unor studii adecvate. Se descriu toate interacțiunile cunoscute cu orice alt medicament de uz veterinar.

5.1.4.4 Ori de câte ori un produs face parte dintr-un regim de vaccinare recomandat de solicitant, se demonstrează efectul inițiator sau amplificator al medicamentului de uz veterinar imunologic sau contribuția acestuia la eficacitatea regimului în ansamblu.

5.1.4.5 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.

5.1.4.6 În cazul medicamentelor de uz veterinar imunologice pentru diagnostic administrate animalelor, solicitantul indică modul în care trebuie interpretate reacțiile la produsul medicinal.

5.1.4.7 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.

5.2 Studiile preclinice

5.2.1 În principiu, eficacitatea se demonstrează în condiții de laborator bine controlate, printr-un test de provocare după administrarea medicamentului de uz 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.

5.2.2 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 potență minimă preconizate la finalul termenului de valabilitate, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.

5.2.3 Dacă este posibil, se specifică și se documentează mecanismul imunitar (mediat celular/umoral, clase particulare/generale de imunoglobulină) declanșat după administrarea medicamentului de uz veterinar imunologic la animalele-țintă, pe calea recomandată de administrare.

5.2.4 Pentru toate studiile preclinice se prezintă următoarele:

5.2.4.1 un rezumat;

5.2.4.2 numele organismului care a efectuat studiile;

5.2.4.3 un protocol experimental detaliat care cuprinde o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate, detalii privind, de exemplu, specia sau rasa animalelor, categoriile de animale, locul în care acestea au fost obținute, identificarea și numărul lor, condițiile în care au fost adăpostite și hrănite (precizându-se, printre altele, dacă nu au prezentat agenții patogeni specificați și/sau anticorpii specificați, natura și cantitatea oricăror aditivi din hrana animalelor), doza, calea, programul și datele administrării, o descriere și o justificare a metodelor statistice utilizate;

5.2.4.4 în cazul animalelor de control, dacă acestora li s-a administrat un placebo sau nu li s-a administrat niciun tratament;

5.2.4.5 pentru animalele tratate și, în cazul în care este adecvat, dacă acestora li s-a administrat produsul testat sau un alt produs autorizat;

5.2.4.6 toate observațiile generale și individuale și rezultatele obținute (cu valori medii și abateri standard), indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nefavorabile. Datele se descriu suficient de detaliat, pentru a 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.;

5.2.4.7 natura, frecvența și durata reacțiilor adverse observate;

5.2.4.8 numărul de animale retrase prematur din studii și motivele acestei retrageri;

5.2.4.9 o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare, precum și a variabilității datelor;

5.2.4.10 apariția și evoluția eventualelor boli intercurrente;

5.2.4.11 toate detaliile privind medicamentele de uz veterinar (altele decât cele care fac obiectul studiului) a căror administrare a fost necesară pe parcursul studiului;

5.2.4.12 alte eventuale observații și abateri de la protocol și impactul posibil asupra rezultatelor;

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

5.3 Trialuri clinice

5.3.1 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.

5.3.2 Dacă studiile preclinice nu pot demonstra eficacitatea, poate fi acceptată realizarea exclusiv a trialurilor efectuate în teren.

5.3.3 Informațiile privind trialurile efectuate în teren trebuie să fie suficient de detaliate pentru a permite o apreciere obiectivă. Ele includ următoarele date:

5.3.3.1 un rezumat;

5.3.3.2 o declarație de conformitate cu bunele practici clinice;

5.3.3.3 numele, adresa, funcția și calificările expertului responsabil;

5.3.3.4 locul și data administrării, codul de identificare care poate fi asociat numelui și adresei proprietarului animalului sau al animalelor;

5.3.3.5 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;

5.3.3.6 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;

5.3.3.7 identificarea animalelor tratate și de control (colectivă sau individuală, după caz), cum ar fi în funcție de specie, rasă, vârstă, greutate, sex, stare fiziologică;

5.3.3.8 o scurtă descriere a metodei de creștere și hrănire, precizându-se natura și cantitatea tuturor aditivilor din hrana animalelor;

5.3.3.9 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;

5.3.3.10 o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare, precum și a variabilității datelor;

5.3.3.11 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;

5.3.3.12 efectele asupra performanței animalelor;

5.3.3.13 numărul de animale retrase prematur din trialuri și motivele acestei retrageri;

5.3.3.14 natura, frecvența și durata reacțiilor adverse observate;

5.3.3.15 apariția și evoluția eventualelor boli intercurrente;

5.3.3.16 toate detaliile privind medicamentele de uz veterinar (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;

5.3.3.17 alte eventuale observații și abateri de la protocol și impactul posibil asupra rezultatelor;

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

TITLUL V

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

1. Cererile vizând medicamente de uz veterinar generice

1.1 Cererile transmise în temeiul articolului 18 (medicamente de uz veterinar generice) conțin datele menționate în Titlul II capitolele I și II 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 medicamentele de uz veterinar biologice (inclusiv imunologice), abordarea generică standard nu este, în principiu, considerată adecvată, fiind necesar să se urmeze o abordare hibridă.

1.2. Pentru medicamentele de uz veterinar generice, rapoartele critice ale experților cu privire la siguranță și eficacitate se axează îndeosebi pe următoarele elemente:

1.2.1 motivele pentru care se declară bioechivalența;

1.2.2 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;

1.2.3 o evaluare a studiilor de bioechivalență sau alte informații care pot confirma bioechivalența declarată, în conformitate cu ghidul relevant publicat de autoritatea competentă ;

1.2.4 eventuale date suplimentare care demonstrează echivalența proprietăților de siguranță și eficacitate ale diferitelor săruri, esterii sau derivați ai unei substanțe active autorizate;

1.2.5 o revizuire a evaluării riscurilor pentru siguranța utilizatorului, cu accent pe diferențele dintre medicamentele de uz veterinar generice și cele de referință (de exemplu, excipienții din compoziție);

1.2.6 o revizuire a evaluării riscurilor pentru mediu, dacă este relevant.

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

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

1.5 Pentru medicamentele de uz veterinar generice destinate administrării pe cale intramusculară, subcutanată sau transdermică, se furnizează următoarele date suplimentare:

1.5.1 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;

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

2. Cererile vizând medicamente de uz veterinar hibride

2.1 Cererile transmise în temeiul articolului 19 (medicamente de uz veterinar hibride) se referă la medicamente de uz veterinar care sunt similare cu un medicament de uz veterinar de referință, dar care nu îndeplinesc condițiile din definiția medicamentului de uz veterinar generic.

2.2. Pentru astfel de cereri se furnizează următoarele informații:

2.2.1 toate datele menționate în rezumatul dosarului și documentația privind calitatea din Titlul II sau Titlul III, după caz, din prezenta anexă;

2.2.1 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 medicament de uz 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.

2.3. În cazul medicamentelor de uz veterinar biologice (inclusiv imunologice), se pune la dispoziție o revizuire cuprinzătoare a comparabilității, vizând calitatea, siguranța și eficacitatea.

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

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 medicamentul de uz 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 medicamentul de uz veterinar de referință.

2.6. Dacă se efectuează studii noi pe loturi ale unui medicament de uz veterinar de referință autorizat într-o țară terță, solicitantul demonstrează că medicamentul de uz veterinar de referință a fost autorizat în conformitate cu cerințe

echivalente celor stabilite și că acestea se aseamănă atât de mult încât se pot substitui reciproc în studiile preclinice sau în trialurile clinice.

3. Cererile vizând medicamente de uz veterinar în combinație

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 medicament de uz veterinar, 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 medicament de uz veterinar, se depune în temeiul articolului 8.

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

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.

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.

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.

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

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.

4. Cererile bazate pe consimțământul informat

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 medicamentelor de uz veterinar deja autorizate.

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

5. Cererile bazate pe date bibliografice

5.1. Pentru medicamentele de uz veterinar 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.

5.2 Se depune un dosar complet care conține rezumatul dosarului, documentația privind calitatea, documentația privind siguranța, documentația privind eficacitatea. Solicitantul prezintă rezumatul dosarului și documentația privind calitatea descrise în prezenta anexă. Pentru documentația privind siguranța și documentația privind eficacitatea, se prezintă o bibliografie științifică detaliată, împreună cu informații care demonstrează corelația adecvată dintre referințele bibliografice și medicamentul de uz 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.

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

5.3.1. Factorii care trebuie luați în considerare pentru a stabili utilizarea consacrată în domeniul veterinar a constituenților medicamentelor de uz veterinar sunt următorii:

5.3.1.1 perioada în care s-a utilizat cu regularitate o substanță activă la speciile-țintă pe baza căii de administrare și a posologiei propuse;

5.3.1.2 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;

5.3.1.3 gradul de interes științific față de utilizarea substanței sau substanțelor active (reflectat în literatura științifică de specialitate publicată);

5.3.1.4 coerența evaluărilor științifice.

5.3.2. Este posibil să fie necesare perioade diferite de timp pentru stabilirea „utilizării consacrate” pentru diferite substanțe active. În orice caz, perioada necesară pentru stabilirea „utilizării consacrate” a constituentului unui produs medicinal nu poate fi mai mică de 10 ani începând de la data primei utilizări sistematice și documentate a substanței în cauză ca medicament de uz veterinar.

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

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.

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.

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

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.

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.

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

autoritatea competentă 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.

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.

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.

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.

6. Cererile pentru piețe limitate

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.

6.2. Pentru astfel de cereri, solicitantul prezintă rezumatul dosarului și documentația privind calitatea descrise în prezenta anexă.

6.3. Pentru documentația privind siguranța și documentația privind eficacitatea, 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 autoritatea competentă .

7. Cererile vizând circumstanțe excepționale

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

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 medicamentului de uz veterinar în cauză depășește riscul inerent faptului că nu au fost furnizate anumite documente privind calitatea, siguranța sau eficacitatea.

7.3. Pentru documentația privind calitatea, documentația privind siguranța și documentația privind eficacitatea 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 autoritatea competentă .

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.

TITLUL VI

CERINȚE PRIVIND CERERILE DE ACORDARE A UNEI AUTORIZAȚII DE COMERCIALIZARE PENTRU ANUMITE MEDICAMENTE DE UZ VETERINAR IDENTIFICATE ÎN FUNCȚIE DE NATURA SUBSTANȚELOR ACTIVE PE CARE ACESTEA LE CONȚIN.

1. Medicamentele de uz veterinar reprezentând terapii noi

1.1 Cerințe generale

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

1.1.1.1 medicamente de uz veterinar, altele decât medicamentele de uz veterinar biologice;

1.1.1.2 medicamente de uz veterinar biologice, altele decât medicamentele de uz veterinar imunologice;

1.1.1.3 medicamente de uz veterinar imunologice.

1.1.2. În general, cererile de acordare a autorizației de comercializare pentru medicamentele de uz veterinar reprezentând terapii noi, astfel cum sunt definite la

articolul 4 alineatul (43), trebuie să respecte formatul și cerințele referitoare la date descrise în Titlul II și Titlul 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 Titlul II SAU Titlul III și cu orice ghid relevant publicat de autoritatea competentă. 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.

1.1.3. Procesele de fabricație a medicamentelor de uz veterinar 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 medicamentelor de uz veterinar reprezentând terapii noi, pentru a se reflecta în mod corespunzător natura deosebită a procesului lor de fabricație.

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

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.

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 medicamentelor de uz veterinar reprezentând terapii noi, măsurile avute în vedere pentru asigurarea unei astfel de monitorizări se detaliază într-un plan de gestionare a riscurilor.

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 autoritatea competentă 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.

1.2. Cerințe în materie de calitate

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.

1.2.2. Cerințele în materie de date privind fabricarea și testarea medicamentelor de uz veterinar reprezentând terapii noi de origine biologică și clasificate ca produs biologic sau ca produs imunologic trebuie să fie în general conforme cu cele pentru medicamentele de uz veterinar 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.

1.2.3. În cazul medicamentelor de uz veterinar reprezentând terapii noi construite prin sinteză chimică, sunt aplicabile, în general, cerințele privind datele pentru medicamentele de uz veterinar, altele decât produsele biologice (astfel cum sunt descrise în Titlul II). Pot exista cazuri în care sunt aplicabile cerințe suplimentare, de exemplu, un test de potență relevant.

1.3. Cerințe în materie de siguranță

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.

1.3.2. Atunci când animalul tratat ar putea deveni el însuși un organism modificat genetic, se iau în considerare cerințele Legii nr. 152/2022 cu privire la reglementarea și controlul organismelor modificate genetic .

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.

1.4. Cerințe în materie de eficacitate

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 Titlul II Titlul III pot fi aplicabile pentru un medicament de uz veterinar reprezentând terapii noi.

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

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

1.5.1. Principii

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.

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.

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 autoritatea competentă, în conformitate cu Titlul I.

1.5.2. Medicamente de uz veterinar reprezentând terapie genică

1.5.2.1. Produsele reprezentând terapie genică sunt medicamente de uz veterinar 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.

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

1.5.2.2.1 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;

1.5.2.2.2 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;

1.5.2.2.3 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;

1.5.2.2.3 pentru plasmide, se realizează cuantificarea diferitelor forme de plasmidă pe toată perioada de valabilitate a produsului;

1.5.2.2.4 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 medicamentele de uz veterinar reprezentând terapie celulară și produsele obținute prin inginerie tisulară;

1.5.2.2.5 este necesar să fie luate în considerare inserțiile neintenționate (care conduc, de exemplu, la tumori/cancer, disfuncții metabolice) și mutageniza inserțională și genotoxicitatea (inserarea elementelor genetice și expresia proteinelor modificatoare de ADN ca mediatori ai efectelor secundare genotoxice) la speciile-țintă;

1.5.2.2.6 se furnizează date din studii privind transmiterea pe linie germinală, exceptând situațiile deosebite care necesită justificare.

1.5.3. Medicamente de uz veterinar reprezentând medicină regenerativă, inginerie tisulară și terapie celulară

1.5.3.1. Se consideră că medicamentele de uz veterinar 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.

1.5.3.2. Medicamentele de uz veterinar bazate pe terapie celulară sunt medicamente de uz veterinar 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.

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

1.5.3.3.1 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;

1.5.2.2.2 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;

1.5.2.2.3 pentru modificarea genetică a celulelor, se aplică cerințele tehnice specificate în cazul produselor reprezentând terapie genică;

1.5.2.2.4 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;

1.5.2.2.5 se investighează impactul și interacțiunile oricăror componente susceptibile de a interacționa (direct sau ca urmare a degradării sau a metabolismului) cu substanțele active;

1.5.2.2.6 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.

1.5.4. Medicament de uz veterinar conceput în mod special pentru fagoterapie

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.

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).

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.

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.

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.

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

1.5.5. Medicament de uz veterinar pe bază de nanotehnologii

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.

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

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

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 mARN sunt mai degrabă încapsulate în sistemele de distribuție pe bază de nanoparticule.

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

1.5.5.5.1 se determină distribuția granulometrică a particulelor;

1.5.5.5.2 se utilizează un test *in vitro* adecvat pentru funcția lor și capacitatea de distribuție posibilă (dacă se utilizează ca sistem de distribuție a medicamentelor).

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:

1.5.5.6.1 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:

1.5.5.6.1.1 când sunt traversate barierele fiziologice, se investighează impactul nanoparticulelor destinate distribuției medicamentelor asupra organului sau organelor corespunzătoare;

1.5.5.6.1.2 impactul aglomeratelor se investighează în diferitele organe-țintă, cu un accent special pe riscul de embolie în vasele sanguine mai mici;

1.5.5.6.1.3 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;

1.5.5.6.1.4 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.

1.5.5.6.2 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.

1.5.5.6.3 Efectele secundare asociate substanțelor active pot fi exacerbate atunci când substanțele respective sunt administrate cu ajutorul nanoparticulelor.

1.5.5.6.4 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).

1.5.5.6.5 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.

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

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

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.

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.

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

1.5.6.4. 1este 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;

1.5.6.4.2 pentru anumite produse pe bază de terapie antisens care intră sub incidența Titlul II din prezenta anexă poate fi necesar un biotest funcțional pentru testarea eliberării lor;

1.5.6.4.3 studiile de stabilitate trebuie să cuprindă un test de monitorizare a ratei de degradare a segmentelor de ARN în timp;

1.5.6.4.4 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;

1.5.6.4.5 în cazul produselor reprezentând terapie cu ARN de interferență se abordează posibilele efecte nocive ale interferenței nevizate (ca urmare a catenei ARNi pozitive), precum și posibilitatea traversării barierei hematoencefalice și a cauzării de afecțiuni ale sistemului nervos central;

1.5.6.4.6 în cazul produselor reprezentând terapie cu ARN antisens și ARN de interferență destinate terapiei genice se iau în considerare cerințele pentru un medicament de uz veterinar reprezentând terapie genică.

2. Dosarul standard al unui antigen vaccinal

Pentru anumite medicamente de uz veterinar imunologice și prin derogare de la prevederile pct. 3 din Titlul IV , se introduce conceptul de dosar standard al antigenului vaccinal.

2.1. Principii

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 medicamentul de uz 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.

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.

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

2.2. Conținut

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

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.

2.2.2. Date calitative și cantitative ale constituenților (partea 2.1)

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.

2.2.3. Descrierea metodei de fabricație (partea 2.2)

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.

2.2.4. Producția și controlul materialelor de start (partea 2.3)

2.2.4.1. Se aplică cerințele standard descrise în subpct. 3.5 Titlul IV și relevante pentru substanța activă.

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.

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.

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.

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

2.2.5. Testele de control efectuate în cursul procesului de fabricație (partea 2.4)

Cerințele standard descrise în subpct. 3.10 din Titlul IV 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).

2.2.6. Uniformitatea loturilor (partea 2.5)

Pentru demonstrarea uniformității în fabricarea antigenului se aplică cerințele standard descrise în subpct. 3.12 din Titlul IV

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 subpct. 3.13 din Titlul IV

2.3. Evaluarea și certificarea

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 autoritatea competentă 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 autoritatea competentă. O evaluare pozitivă conduce la eliberarea unui certificat de conformitate cu legislația pentru fiecare dosar standard al unui antigen vaccinal, care este însoțit de raportul de evaluare.

2.3.2. subpct. 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 autorizat.

2.3.3. Modificările aduse conținutului unui dosar standard al unui antigen vaccinal pentru un vaccin autorizat fac obiectul unei evaluări științifice și tehnice efectuate de către autoritatea competentă . În cazul unei evaluări pozitive, autoritatea competentă emite un certificat de conformitate cu legislația pentru dosarul standard al antigenului vaccinal.

3 Dosarul pentru tulpini multiple

3.1. Pentru anumite medicamente de uz veterinar imunologice și prin derogare de la dispozițiile din Titlul IV pct. 3, se introduce conceptul de utilizare a unui dosar pentru tulpini multiple.

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.

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.

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 autoritatea competentă înainte de depunerea cererii.

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

4. Tehnologia unei platforme de vaccinare

4.1. Principii

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.

4.1.2. Cererile de acordare a autorizațiilor de comercializare a medicamentelor de uz veterinar 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.

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.

4.2. Evaluarea și certificarea

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

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

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

5. Medicamente de uz veterinar homeopatice autorizate

5.1. Calitate (partea 2)

Prevederile Titlului II partea 2 se aplică documentelor pentru autorizarea medicamentelor de uz veterinar homeopatice menționate la articolul 85 alineatul (2), cu următoarele modificări.

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 . Dacă este relevant, se furnizează denumirea sau denumirile tradiționale utilizate în orice stat.

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 medicamentul de uz 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 .

5.4. Testele de control pentru produsul medicinal finit

Cerințele generale privind calitatea se aplică medicamentelor de uz veterinar 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.

5.5. Testele de stabilitate

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

5.6. Documentația privind siguranța (partea 3)

Dispozițiile din partea 3 se aplică medicamentelor de uz veterinar homeopatice menționate la articolul 4 alineatul (10) din prezenta lege, împreună cu specificația următoare, fără a aduce atingere dispozițiilor normelor privind substanțele active din punct de vedere farmacologic și clasificarea lor în funcție de limitele reziduale maxime din produsele alimentare de origine animală, aprobate de autoritatea competentă.

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.

**LISTA OBLIGAȚIILOR MENȚIONATE LA ARTICOLUL 136
ALINEATUL (1)**

1. Obligația, în calitate de solicitant, de a furniza informații și documentație precise, astfel cum se menționează la articolul 6 alineatul (4);
2. Obligația de a furniza, în cadrul unei cereri depuse în conformitate cu articolul 62, datele menționate alineatul (2) litera (b) din articolul respectiv;
3. Obligația de a respecta condițiile menționate la articolele 23 și 25;
4. Obligația de a respecta condițiile din autorizația de comercializare pentru medicamentul de uz veterinar, astfel cum se menționează la articolul 36 alineatul (1);
5. Obligația de a introduce orice modificări necesare ale condițiilor autorizației de comercializare pentru a lua în considerare progresul tehnic și științific și de a permite fabricarea și verificarea medicamentelor de uz veterinar prin metode științifice general acceptate, astfel cum se prevede la articolul 58 alineatul (3);
6. Obligația de a actualiza în permanență rezumatul caracteristicilor produsului, prospectul și eticheta în funcție de cunoștințele științifice actuale, astfel cum se prevede la articolul 58 alineatul (4);
7. Obligația de a înregistra în baza de date de produse datele la care medicamentele de uz veterinar sunt introduse pe piață și informații privind disponibilitatea pentru fiecare medicament de uz veterinar în fiecare stat relevant și, după caz, data suspendării sau a retragerii autorizațiilor de comercializare în cauză, precum și date referitoare la volumul de vânzări al produsului medicinal, astfel cum se prevede la articolul 58 alineatul (6) și, respectiv, la alineatul (11);
8. Obligația de a furniza, în termenul stabilit, la cererea unei autorități competente sau a autoritatea competentă i, orice date care demonstrează că balanța beneficiu -risc rămâne favorabilă, astfel cum se prevede la articolul 58 alineatul (9);
9. Obligația de a furniza orice noi informații care pot conduce la o modificare a condițiilor autorizației de comercializare, de a notifica orice interdicție sau restricție impusă de autoritățile competente ale oricărei țări în care este comercializat medicamentul de uz veterinar sau de a furniza orice informații care pot influența evaluarea riscurilor și beneficiilor produsului medicinal, astfel cum se prevede la articolul 58 alineatul (10).

10. Obligația de a introduce medicamentul de uz veterinar pe piață în conformitate cu conținutul rezumatului caracteristicilor produsului și cu eticheta și prospectul, astfel cum apar în autorizația de comercializare;

11. Obligația de a înregistra și de a raporta evenimentele adverse suspectate ale medicamentelor de uz veterinar, în conformitate cu articolul 76 alineatul (2);

12. Obligația de a colecta date specifice de farmacovigilență, pe lângă datele enumerate la articolul 73 alineatul (2) și de a efectua studii de supraveghere ulterioare introducerii pe piață în conformitate cu articolul 76 alineatul (3);

13. Obligația de a asigura faptul că informațiile privind preocupările de farmacovigilență difuzate publicului sunt prezentate în mod obiectiv și nu sunt înșelătoare și de a notifica aceste informații autoritatea competentă i, astfel cum se prevede la articolul 77 alineatul (11);

14. Obligația de a utiliza un sistem de farmacovigilență în vederea îndeplinirii sarcinilor legate de farmacovigilență, inclusiv gestionarea unui dosar standard al sistemului de farmacovigilență în conformitate cu articolul 77;

15. Obligația de a transmite, la cererea autoritatea competentă i, o copie a dosarului (dosarelor) standard al (ale) sistemului de farmacovigilență, astfel cum se prevede la articolul 79 alineatul (6);

16. Obligația de a realiza un proces de gestionare a semnalelor și de a înregistra rezultatele și efectele acestui proces în conformitate cu articolul 81 alineatele (1) și (2);

17. Obligația de a-i furniza autoritatea competentă i toate informațiile relevante legate de o sesizare în interesul autoritatea competentă i, astfel cum se menționează la articolul 82 alineatul (3).

CRITERIILE PENTRU DESEMNAREA ANTIMICROBIENELOR CARE TREBUIE SĂ FIE REZERVATE PENTRU TRATAMENTUL ANUMITOR INFECȚII LA OAMENI

Prezenta Anexă transpune:

- Regulamentul delegat (UE) 2021/1760 al Comisiei din 26 mai 2021 de completare a Regulamentului (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului, prin stabilirea criteriilor pentru desemnarea antimicrobienele care trebuie să fie rezervate pentru tratamentul anumitor infecții la oameni, CELEX 32021R1760, publicat în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene L 353/01 din 06 octombrie 2021 ;

Capitolul I

Criteriul referitor la importanța majoră pentru sănătatea umană

1. Antimicrobianul sau grupul de antimicrobiene îndeplinește acest criteriu dacă se aplică oricare dintre următoarele condiții:

1.1 este antimicrobianul sau grupul de antimicrobiene unic sau de ultimă instanță disponibil pentru gestionarea tratamentului pacienților afectați de infecții grave și potențial mortale la oameni și care, dacă ar fi tratate necorespunzător, ar conduce la o morbiditate invalidantă sau la o mortalitate semnificativă;

1.2 este o componentă esențială a rarelor soluții disponibile pentru gestionarea tratamentului pacienților afectați de infecții grave și potențial mortale la oameni și care, dacă ar fi tratate necorespunzător, ar conduce la o morbiditate invalidantă sau la o mortalitate semnificativă;

1.3 este un antimicrobian sau un grup de antimicrobiene autorizat pentru tratamentul infecțiilor microbiene grave la pacienții cu opțiuni de tratament limitate, ceea ce indică faptul că antimicrobianul sau grupul de antimicrobiene avut în vedere este recunoscut ca răspunzând unei nevoi medicale nesatisfăcute în ceea ce privește rezistența la antimicrobiene.

2. Factorii considerați responsabili pentru numărul limitat al posibilităților de tratament pentru pacienți, astfel cum se menționează la punctul 1 litera b), includ:

2.1 virulența microorganismelor care cauzează infecția și fenotipul (fenotipurile) rezistent(e) la antimicrobiene al (ale) acestora, inclusiv rezistența la mai multe medicamente;

2.2 caracteristicile pacienților (de exemplu, pacienți imunocompromiși, copii, persoane în vârstă) și ale bolii aflate în tratament (de exemplu, locul vizat de infecție);

2.3 proporția pacienților care necesită tratament și impactul acestui factor asupra serviciilor de asistență medicală.

Capitolul II

Criteriul referitor la riscul de transmitere a rezistenței

1. Antimicrobianul sau grupul de antimicrobiene îndeplinește acest criteriu dacă se aplică oricare dintre următoarele condiții:

1.1 pentru un antimicrobian sau un grup de antimicrobiene autorizat pentru utilizarea la animale, există dovezi științifice, inclusiv dovezi epidemiologice, după caz, care arată:

1.1.1 apariția, diseminarea și transmiterea efectivă a rezistenței la acest antimicrobian sau grup de antimicrobiene, ori apariția unei rezistențe încrucișate sau a unei coselecții a rezistenței la alte antimicrobiene; și

1.1.2 o transmitere importantă a acestei rezistențe de origine animală la om, legată de utilizarea la animale a acestui antimicrobian sau grup de antimicrobiene, fie prin intermediul microorganismelor rezistente la antimicrobianul sau la grupul de antimicrobiene în cauză, fie prin transmiterea de gene care conferă rezistență la antimicrobianul sau la grupul de antimicrobiene în cauză;

1.2 pentru un antimicrobian sau un grup de antimicrobiene neautorizat pentru utilizarea la animale, există dovezi științifice care arată:

1.2.1 un risc de apariție, de diseminare și de transmitere a rezistenței la acest antimicrobian sau grup de antimicrobiene ori de apariție a unei rezistențe încrucișate sau a unei coselecții a rezistenței la alte antimicrobiene; și

1.2.2 o transmitere potențial importantă a acestei rezistențe de origine animală la om, legată de utilizarea la animale a acestui antimicrobian sau grup de antimicrobiene, fie prin intermediul microorganismelor rezistente la antimicrobianul sau la grupul de antimicrobiene în cauză, fie prin transmiterea de gene care conferă rezistență la antimicrobianul sau la grupul de antimicrobiene în cauză.

2. Factorii care determină o transmitere semnificativă, de la animale la oameni, a rezistenței legate de utilizarea unui antimicrobian sau a unui grup de antimicrobiene la animale includ următoarele elemente:

2.1 utilizarea încurajează rezistența, rezistența încrucișată sau coselecția unei rezistențe la antimicrobiene esențiale pentru medicina umană;

2.2 transmiterea rezistenței are loc prin transmitere verticală și orizontală;

2.3 transmiterea rezistenței implică agenți patogeni zoonotici;

2.4 transmiterea poate avea loc prin diferite căi de expunere;

2.5 transmiterea se efectuează printr-un anumit număr de specii de animale diferite.

Capitolul III

Criteriul referitor la o utilizare neesențială pentru sănătatea animală

1. Antimicrobianul sau grupul de antimicrobiene îndeplinește acest criteriu dacă se aplică oricare dintre următoarele condiții:

1.1 nu există dovezi solide privind necesitatea utilizării antimicrobianului sau a grupului de antimicrobiene în medicina veterinară;

1.2 antimicrobianul sau grupul de antimicrobiene este utilizat pentru tratarea infecțiilor grave și potențial mortale la animale care, dacă ar fi tratate necorespunzător, ar conduce la o morbiditate sau la o mortalitate semnificativă ori ar avea un impact major asupra bunăstării animalelor sau a sănătății publice, dar sunt disponibile medicamente alternative adecvate pentru tratarea acestor infecții la speciile de animale în cauză;

1.3 antimicrobianul sau grupul de antimicrobiene este utilizat pentru tratarea infecțiilor grave și potențial mortale la animale care, dacă ar fi tratate necorespunzător, ar conduce la o morbiditate sau la o mortalitate limitată, și există dovezi științifice care arată că neutilizarea sa în medicina veterinară prezintă un interes major pentru sănătatea publică.

2. Dispozițiile prevăzute la pct. 1 se aplică atunci când antimicrobianul sau grupul de antimicrobiene în cauză se încadrează într-una dintre următoarele categorii:

2.1 antimicrobiene sau grupuri de antimicrobiene prezente în produse medicinale veterinare autorizate;

2.2 antimicrobiene sau grupuri de antimicrobiene prezente în medicamente autorizate pentru uz uman, care pot fi administrate animalelor în afara condițiilor autorizăției lor de introducere pe piață.

Anexa nr. 5

CONȚINUTUL ȘI FORMATUL INFORMAȚIILOR NECESARE CARE URMEAZĂ SĂ FIE INCLUSE ÎN DOCUMENTUL UNIC DE IDENTIFICARE PE VIAȚĂ

Prezenta Anexă transpune:

- Regulamentul delegat (UE) 2021/577 al Comisiei din 29 ianuarie 2021 de completare a Regulamentului (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului în ceea ce privește conținutul și formatul informațiilor necesare în vederea aplicării articolului 112 alineatul (4) și a articolului 115 alineatul (5) și care urmează să fie incluse în documentul unic de identificare pe viață menționat la articolul 8 alineatul (4) din regulamentul respectiv, **CELEX: 32021R0577**, publicat în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene L 123/3 din 09 aprilie 2021, așa cum a fost modificat ultima oară prin Regulamentul delegat (UE) 2022/524 al Comisiei din 04 aprilie 2022;

1. Conținutul informațiilor necesare pentru aplicarea articolului 112 alineatul (4) este următorul:

1.1. datele de contact ale medicului veterinar responsabil care a semnat și care a tratat ecvideul în cauză cu un produs medicinal veterinar autorizat în cadrul scutirii prevăzute la articolul 8 alineatul (4) sau administrat în conformitate cu articolul 112 alineatul (4);

1.2 declarația pentru ecvideul în cauză care nu este destinat sacrificării pentru consumul uman se face de către medicul veterinar responsabil în acord cu proprietarul sau operatorul ecvideului.

2. Conținutul informațiilor necesare pentru aplicarea articolului 115 alineatul (5) este următorul:

2.1 datele de contact ale medicului veterinar responsabil care a semnat și care a tratat ecvideul în cauză cu un produs medicinal veterinar care conține o substanță inclusă în lista stabilită în conformitate cu articolul 115 alineatul (5);

2.2 data și locul ultimei administrări a produsului medicinal veterinar menționat la litera (a) la ecvideul în cauză;

2.3 detalii privind substanța menționată la subpct. 2.1.

3. Informațiile necesare pentru aplicarea articolului 112 alineatul (4) și a articolului 115 alineatul (5) se includ într-o secțiune specifică, care:

3.1 este integrată în mod indivizibil în documentul unic de identificare pe viață;

3.2 conține câmpuri de formular cu titlu care trebuie completate în conformitate cu instrucțiunile detaliate; respectivele câmpuri de formular cu titlu și instrucțiunile de completare a acestora trebuie afișate în limbile franceză, engleză și în limba română;

3.3 este formată din cel puțin două părți care oferă câmpuri de formular pentru a permite introducerea informațiilor necesare:

3.3.1 declarării ecvideului ca nefiind destinat sacrificării pentru consumul uman, în vederea aplicării articolul 112 alineatul (4);

3.3.2 consemnării datei ultimei administrări a unui produs medicinal veterinar care conține o substanță inclusă în lista stabilită în conformitate cu articolul 115 alineatul (5), precum și detalii despre această substanță.

4. Formatul informațiilor necesare pentru aplicarea articolului 112 alineatul (4) trebuie să îndeplinească următoarele criterii suplimentare:

4.1 formatul secțiunii dedicate menționate la alineatul (1) trebuie să asigure că cel puțin declarația privind excluderea de la sacrificare pentru consumul uman poate fi protejată împotriva modificărilor frauduloase;

4.2 formatul declarației menționate la litera a) trebuie să fie compatibil cu rubrica corespunzătoare din baza de date menționată la articolul 109 alineatul (1) litera (d) din Legea nr. 196/2024 privind sănătatea animală.