

ORDIN nr. 187 din 31 octombrie 2007 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind Codul produselor medicinale veterinare

Forma sintetică la data 01-Feb-2014. Acest act a fost creat utilizand tehnologia SintAct®-Acte Sintetice. SintAct® și tehnologia Acte Sintetice sunt mărci înregistrate ale Wolters Kluwer.

Văzând Referatul de aprobare nr. 71.406 din 13 august 2007, întocmit de Direcția de control și coordonare a activității farmaceutice veterinare din cadrul Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor,

având în vedere prevederile art. 10 lit. b) din Ordonanța Guvernului nr. [42/2004](#) privind organizarea activității sanitar-veterinare și pentru siguranța alimentelor, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. [215/2004](#), cu modificările și completările ulterioare,

în temeiul art. 3 alin. (3) și al art. 4 alin. (3) din Hotărârea Guvernului nr. [130/2006](#) privind organizarea și funcționarea Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor și a unităților din subordinea acesteia, cu modificările și completările ulterioare,

președintele Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor emite următorul ordin:

Art. 1

Se aprobă Norma sanitară veterinară privind Codul produselor medicinale veterinare, prevăzută în anexa care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 2

Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor, institutele veterinare centrale și direcțiile sanitare veterinare și pentru siguranța alimentelor județene și a municipiului București vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

Art. 3

La data intrării în vigoare a prezentului ordin se abrogă Ordinul președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. [69/2005](#) pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind Codul produselor medicinale veterinare, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 854 din 22 septembrie 2005, și anexele nr. 3 și 4 la **Norma veterinară** privind producerea, prelucrarea, depozitarea, transportul, comercializarea și utilizarea produselor medicinale veterinare și a altor produse de uz veterinar, aprobată prin Ordinul președintelui Agenției Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. [4/2004](#), publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 458 din 21 mai 2004, cu modificările și completările ulterioare.

Art. 4

~~Prezentul ordin transpune Directiva Parlamentului European și a Consiliului [2001/82/CE](#) privind Codul comunitar pentru produsele medicinale veterinare, publicată în Jurnalul Oficial al Comunităților Europene (JOCE) nr. L 311 din 28 noiembrie 2001, p. 1, așa cum a fost modificată prin Directiva Parlamentului European și a Consiliului [2004/28/CE](#), publicată în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene (JOUE) nr. L 136 din 30 aprilie 2004, p. 58-84.~~

Prezentul ordin transpune Directiva [2001/82/CE](#) a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui Cod comunitar pentru

produsele medicamentoase veterinare, publicată în Jurnalul Oficial al Comunităților Europene (JOCE) nr. L 311 din 28 noiembrie 2001, așa cum a fost modificată ultima dată de Directiva [2009/9/CE](#) a Comisiei din 10 februarie 2009 de modificare a Directivei 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului de instituire a unui cod comunitar cu privire la produsele medicamentoase veterinare, publicată în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene (JOUE) nr. L 44 din 14 februarie 2009.

▶(la data 08-Sep-2009 Art. 4 modificat de Art. I, punctul 1. din [Ordinul 57/2009](#))

Art. 5

Prezentul ordin va fi publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Președintele Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor,
Radu Roatiș Chețan

ANEXĂ:

Norma sanitară veterinară privind Codul produselor medicinale veterinare

Publicat în Monitorul Oficial cu numărul 804 din data de 26 noiembrie 2007.

Forma sintetică la data 01-Feb-2014. Acest act a fost creat utilizand tehnologia SintAct®-Acte Sintetice. SintAct® și tehnologia Acte Sintetice sunt mărci înregistrate ale Wolters Kluwer.

NORMĂ SANITARĂ VETERINARĂ din 31 octombrie 2007 privind Codul produselor medicinale veterinare

Forma sintetică la data 03-Feb-2014. Acest act a fost creat utilizand tehnologia SintAct®-Acte Sintetice. SintAct® și tehnologia Acte Sintetice sunt mărci înregistrate ale Wolters Kluwer.

▶(la data 26-Nov-2007 actul a fost aprobat de [Ordinul 187/2007](#))

TITLUL I: DEFINIȚII

Art. 1

În sensul prezentei norme sanitare veterinare, următorii termeni se definesc astfel:

☐(1) Produs medicinal veterinar:

a) orice substanță sau combinație de substanțe destinate tratării sau prevenirii bolilor la animale; sau

b) orice substanță sau combinație de substanțe care poate fi utilizată sau administrată la animale pentru restabilirea, corectarea sau modificarea funcțiilor fiziologice, prin exercitarea unei acțiuni farmacologice, imunologice sau metabolice sau pentru a stabili un diagnostic medical.

☐(2) Substanță: orice materie, indiferent de origine, care poate fi:

a) de origine umană, de exemplu: sânge uman sau produse derivate din sânge uman;

b) de origine animală, de exemplu: microorganisme, animale întregi, părți de organe, secreții animale, toxine, extracte, produse derivate din sânge;

c) de origine vegetală, de exemplu: microorganisme, plante, părți din plante, secreții sau extracte vegetale;

d) de origine chimică, de exemplu: elemente sau substanțe chimice naturale și combinațiile acestora obținute prin transformare chimică sau prin sinteză.

(3) Premix pentru furaje medicamentate: orice produs medicinal veterinar preparat în prealabil pentru fabricarea ulterioară a furajelor medicamentate;

(4) Furaj medicamentat: orice amestec rezultat din combinarea unui produs sau mai multor produse medicinale veterinare cu unul sau mai multe furaje, gata preparat pentru comercializare și destinat administrării la animale datorită proprietăților curative, profilactice sau altor proprietăți ale produsului medicinal veterinar în sensul prevederilor pct. 1, fără o prelucrare ulterioară;

(5) Produs medicinal veterinar imunologic: orice produs medicinal veterinar administrat animalelor, în scopul de a induce o imunitate activă sau pasivă sau pentru a diagnostica statusul imunologic al unui animal sau al unui efectiv de animale;

~~**(6)** Produs medicinal veterinar homeopat: orice produs medicinal veterinar obținut din substanțe denumite stocuri homeopate, în conformitate cu o procedură de fabricație homeopată descrisă de Farmacopeea Europeană sau, în absența acesteia, de Farmacopeea actuală utilizată oficial în România. Un produs medicinal veterinar homeopat poate conține unul sau mai multe principii homeopate;~~

(6) produs medicinal veterinar homeopat - orice produs medicinal veterinar obținut din substanțe denumite remedii homeopate, în conformitate cu o procedură de fabricație homeopată descrisă de Farmacopeea europeană sau, în absența acesteia, de Farmacopeea actuală utilizată oficial în România. Un produs medicinal veterinar homeopat poate conține unul sau mai multe principii homeopate;

(la data 29-Apr-2011 Art. 1, alin. (6) din titlul I modificat de Art. I, punctul 1. din [Ordinul 22/2011](#))

(7) Perioada de așteptare: intervalul de timp dintre ultima administrare a produsului medicinal veterinar la animale, în condiții normale de utilizare, în conformitate cu prevederile prezentei norme sanitare veterinare, până în momentul în care se obțin alimente provenite de la astfel de animale, necesar pentru a proteja sănătatea publică și pentru a garanta că aceste alimente nu conțin reziduuri în cantități care depășesc limitele maxime de reziduuri pentru substanțele active stabilite conform prevederilor Regulamentului Consiliului [2377/90/CEE](#);

(8) Reacție adversă: un răspuns al organismului, nedorit și neintenționat, apărut la un animal sau la mai multe animale în urma administrării unui produs medicinal veterinar în dozele prescrise în mod normal la animale pentru profilaxia, diagnosticul sau tratamentul unei afecțiuni sau pentru a restabili, corecta sau modifica o funcție fiziologică.

(9) Reacție adversă umană: un răspuns nedorit și neintenționat apărut la om în urma expunerii acestuia la un produs medicinal veterinar;

~~**(10)** Reacție adversă gravă: stare reactivă de intensitate mare, apărută la animalele tratate și care are ca rezultat alterarea gravă a stării de sănătate sau chiar moartea sau care poate induce o anomalie sau malformație congenitală sau care poate determina simptome permanente ori definitive la animalele tratate;~~

(10) reacție adversă gravă - stare reactivă de intensitate mare, apărută la animalele tratate și care are ca rezultat alterarea gravă a stării de sănătate sau chiar moartea ori care poate induce o anomalie sau malformație congenitală ori care poate determina simptome permanente sau prelungite la animalele tratate;

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 1, alin. (10) din titlul I modificat de Art. I, punctul 1. din [Ordinul 22/2011](#))

~~(11)Reacție adversă neașteptată: stare reactivă a cărei natură, severitate sau rezultat nu corespunde cu datele prezentate în rezumatul caracteristicilor produsului medicinal veterinar respectiv;~~

(11) reacție adversă neprevăzută - stare reactivă a cărei natură, severitate sau rezultat nu corespunde cu datele prezentate în rezumatul caracteristicilor produsului medicinal veterinar respectiv;

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 1, alin. (11) din titlul I modificat de Art. I, punctul 1. din [Ordinul 22/2011](#))

(12) Rapoarte periodice de actualizare privind siguranța: documentele informative care actualizează ultimele evidențe referitoare la farmacovigilența produselor medicinale veterinare, evidențe prevăzute la art. 80;

(13) Studiu de supraveghere după punerea pe piață: un studiu farmaco-epidemiologic sau un studiu clinic realizat conform condițiilor menționate în autorizația de comercializare, efectuat în scopul identificării și studierii unor potențiale riscuri privind siguranța unui produs medicinal veterinar autorizat;

~~(14) Utilizare în afara indicațiilor de pe etichetă: utilizarea unui produs medicinal veterinar fără respectarea indicațiilor din prospectul produsului;~~

(14) utilizare în afara indicațiilor de pe etichetă - utilizarea unui produs medicinal veterinar fără respectarea rezumatului caracteristicilor produsului, inclusiv utilizarea incorectă sau abuzivă a produsului;

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 1, alin. (14) din titlul I modificat de Art. I, punctul 1. din [Ordinul 22/2011](#))

~~☐(15) Comerțul "en gros" cu produse medicinale veterinare: orice activitate comercială care include achiziționarea, vânzarea, importul, exportul sau orice altă operațiune comercială cu produse medicinale veterinare, indiferent dacă scopul acesteia este sau nu obținerea de profit, cu excepția:~~

~~a) furnizării de către un producător a produselor medicinale veterinare fabricate de el însuși;~~

~~b) furnizării cu amănuntul a produselor medicinale veterinare de către persoane împuternicite să efectueze astfel de operațiuni comerciale, în conformitate cu prevederile art. 70.~~

☐(15) comerțul "angro" cu produse medicinale veterinare - orice activitate comercială care include achiziționarea, vânzarea, importul, exportul sau orice altă operațiune comercială cu produse medicinale veterinare, indiferent dacă scopul acesteia este sau nu obținerea de profit, cu excepția:

a) livrării de către un producător a produselor medicinale veterinare fabricate de el însuși;

b) comercializării cu amănuntul a produselor medicinale veterinare de către persoane împuternicite să efectueze astfel de operațiuni comerciale, în conformitate cu prevederile art. 70.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 1, alin. (15) din titlul I modificat de Art. I, punctul 1. din [Ordinul 22/2011](#))

(16) Reprezentantul deținătorului autorizației de comercializare: persoana oficială recunoscută ca reprezentant legal, desemnată de deținătorul autorizației de comercializare să-l reprezinte în relațiile comerciale interne și internaționale, în limita mandatului de reprezentare;

~~(17) Agenția: Agenția Europeană a Medicamentelor (EMA), instituită prin Regulamentul Parlamentului European și al Consiliului 726/2004/CE;~~

(17) Agenția - Agenția Europeană a Medicamentelor (EMA), instituită prin Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente;
▶(la data 29-Apr-2011 Art. 1, alin. (17) din titlul I modificat de Art. I, punctul 1. din [Ordinul 22/2011](#))

☐**(18)** Riscuri cu privire la utilizarea produsului:

a) orice risc referitor la calitatea, siguranța și eficacitatea produselor medicinale veterinare cu efecte negative pentru sănătatea publică sau a animalelor,

b) orice risc cu efecte nedorite asupra mediului.

~~(19) Balanța risc/beneficiu: o evaluare a efectelor terapeutice pozitive ale produsului medicinal veterinar în raport cu riscurile definite la pct. 18;~~

(19) raportul risc-beneficiu - o evaluare a efectelor terapeutice pozitive ale produsului medicinal veterinar, în raport cu riscurile definite la alin. (18);
▶(la data 29-Apr-2011 Art. 1, alin. (19) din titlul I modificat de Art. I, punctul 1. din [Ordinul 22/2011](#))

~~(20) Prescripție veterinară: orice recomandare pentru un produs medicinal veterinar emisă de un medic veterinar, în conformitate cu legislația națională în vigoare;~~

(20) prescripție medicală veterinară - orice recomandare pentru un produs medicinal veterinar emisă de un medic veterinar, în conformitate cu legislația națională în vigoare;
▶(la data 29-Apr-2011 Art. 1, alin. (20) din titlul I modificat de Art. I, punctul 1. din [Ordinul 22/2011](#))

☐**(21)** Denumirea produsului medicinal veterinar poate fi:

a) o denumire inventată care nu se poate confunda cu denumirea comună sau

b) o denumire comună sau științifică însoțită de o marcă comercială sau numele deținătorului autorizației de comercializare.

(22) Denumire comună: denumirea internațională nebrețată, recomandată de Organizația Mondială a Sănătății sau, dacă nu există, denumirea uzuală comună;

~~(23) Concentrație: conținutul în substanțe active, exprimat cantitativ pe unitatea de volum sau unitatea de masă.~~

(23) concentrație - conținutul în substanțe active, exprimat cantitativ pe unitatea de doză, pe unitatea de volum sau greutate, în conformitate cu forma de dozare;
▶(la data 29-Apr-2011 Art. 1, alin. (23) din titlul I modificat de Art. I, punctul 1. din [Ordinul 22/2011](#))

(24) Ambalaj primar: orice formă de ambalaj care se află în contact direct cu produsul medicinal veterinar;

(25) Ambalaj secundar: ambalajul în care se găsește ambalajul primar;

(26) Etichetă: bucată de hârtie, de carton etc., care se aplică pe ambalajul primar sau secundar și pe care sunt înscrise informații referitoare la produs;

(27) Prospect: bucată de hârtie care conține informațiile privind descrierea detaliată a modului de utilizare, dozele, indicațiile, contraindicațiile, reacțiile adverse ale produsului precum și alte informații utile pentru utilizator. Se introduce în fiecare ambalaj secundar;

(28) Fabricație parțială - etapă de procesare a unui produs până la o fază intermediară, destinată prelucrării ulterioare pentru obținerea unui produs medicinal veterinar în formă finită;

(29) Fabricație totală - procesarea unui produs medicinal veterinar pentru obținerea formei finite destinate comercializării.

(30) procedura centralizată (PC) - procedura de autorizare prevăzută în Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului, care stabilește procedurile comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene a Medicamentelor (EMA);

(31) procedura descentralizată - procedura de autorizare inițială a unui produs medicinal veterinar, concomitent, în cel puțin două state membre ale Uniunii Europene;

(32) procedura de recunoaștere mutuală - procedura de autorizare prin care un produs medicinal veterinar autorizat într-un stat membru este autorizat în alte state membre, conform prevederilor cap. IV;

(33) procedura independentă națională - procedura de autorizare pur națională aplicabilă pentru produsele medicinale veterinare care nu au fost autorizate în niciun stat membru, prin care se acordă o autorizație de comercializare validă numai pe teritoriul României;

(34) autorizație de comercializare - document oficial emis de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, acordat produselor medicinale veterinare, conform procedurilor europene - procedura descentralizată și procedura de recunoaștere mutuală - sau în baza procedurii independente naționale, și care permite comercializarea acestor produse în România;

(35) aviz de comercializare - document oficial emis de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, acordat produselor medicinale veterinare, conform prevederilor art. 4;

(36) țări terțe - alte țări decât statele membre ale Uniunii Europene;

(37) Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar - institut veterinar de referință aflat în subordinea Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor, responsabil pentru evaluarea, autorizarea și controlul produselor medicinale veterinare în România;

(38) laboratoare oficiale pentru controlul medicamentelor - laboratoare desemnate de către autoritățile competente centrale ale statelor membre pentru a efectua controlul calității produselor medicinale veterinare înainte și după autorizarea acestora, în scopul supravegherii pieței, asigurării siguranței, sănătății oamenilor și animalelor;

(39) laboratoare pentru controlul calității produselor medicinale - laboratoare autorizate sanitar-veterinar de către Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor, în condițiile legii, organizate în cadrul fabricilor de produse medicinale veterinare sau ca unități de sine

stătătoare, supuse controlului realizat de laboratoarele oficiale pentru controlul medicamentelor.

(la data 29-Apr-2011 Art. 1, alin. (29) din titlul I completat de Art. I, punctul 2. din [Ordinul 22/2011](#))

TITLUL II: DOMENIU DE APLICARE

Art. 2

(1) Prevederile prezentei norme sanitare veterinare se aplică:

- a)** produselor medicinale veterinare,
- b)** premixurilor pentru furaje medicamentate comercializate în România, care sunt preparate industrial sau printr-o metodă ce implică un proces industrial,
- c)** substanțelor active utilizate ca materii prime în condițiile prevăzute de art. 53 - 55 și art. 84
- d)** substanțelor care pot fi utilizate ca produse medicinale veterinare cu proprietăți anabolice, antiinfecțioase, antiparazitare, antiinflamatoare, hormonale sau psihotrope, conform prevederilor art. 72.

(2) Când un produs, ținând cont de toate caracteristicile sale, se poate încadra atât la definiția de "produs medicinal veterinar", cât și la definiția de produs reglementat de alte prevederi comunitare, se aplică prevederile prezentei norme sanitare veterinare.

Art. 3

(1) Prevederile prezentei norme sanitare veterinare nu se aplică:

a) furajelor medicamentate prevăzute în Norma sanitară veterinară ce stabilește condițiile care reglementează prepararea, punerea pe piață și utilizarea furajelor medicamentate în Comunitate, aprobată prin Ordinul președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor nr. [197/2006](#), publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 738 din 29 august 2006 ce transpune în legislația națională Directiva Consiliului [90/167/CEE](#).

~~**b)** produselor biologice veterinare imunologice inactivate sau neinactivate fabricate din germeni patogeni și antigene obținute de la unul sau mai multe animale dintr-o exploatație și utilizate pentru tratarea unui animal sau animalelor din acea exploatație, în aceeași localitate. Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor stabilește lista cu germenii patogeni care pot fi folosiți în acest scop;~~

b) produselor biologice veterinare imunologice inactivate sau vii, fabricate din germeni patogeni și antigene, obținute de la unul sau mai multe animale dintr-o exploatație și utilizate pentru tratarea unui animal sau animalelor din acea exploatație, în aceeași localitate; Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor stabilește lista cu germenii patogeni care pot fi folosiți în acest scop;

(la data 29-Apr-2011 Art. 3, alin. (1), litera B. din titlul II modificat de Art. I, punctul 3. din [Ordinul 22/2011](#))

c) produselor medicinale veterinare pe bază de izotopi radioactivi;

d) aditivilor menționați în Regulamentul Parlamentului European și al Consiliului 1831/2003/CE, în cazul în care aceștia sunt încorporați în furaje pentru animale și în furajele complementare;

e) produselor medicinale de uz veterinar destinate cercetării și pentru efectuarea de teste clinice, fără a se aduce atingere prevederilor art. 97.

(2) Furajele medicamentate menționate la alin. (1) lit. a) pot fi preparate numai din premixuri care au fost autorizate în conformitate cu prevederile prezentei norme sanitare veterinare.

(3) Cu excepția prevederilor referitoare la deținerea, prescripția, prepararea și administrarea produselor medicinale veterinare, prezenta normă sanitară veterinară nu se aplică:

a) produselor medicinale veterinare preparate în farmacie, denumite formule magistrale, în baza unei prescripții veterinare, pentru un animal sau pentru un grup restrâns de animale;

b) produselor medicinale veterinare preparate în farmacie, denumite formule oficinale, în conformitate cu prescripțiile din Farmacopei și destinate furnizării directe către utilizatorul final.

Art. 4

~~**(1)** În cazul produselor medicinale veterinare destinate exclusiv utilizării pentru pești de acvariu, păsări de colivie, porumbei de casă, animale de terariu, rozătoare mici, dihori și iepuri, deținute exclusiv ca animale de companie, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate acorda pe teritoriul României derogări de la prevederile art. 5-8 ale prezentei norme sanitare veterinare. Derogările sunt permise cu condiția ca:~~

~~**a)** produsele să nu conțină substanțe a căror utilizare necesită controlul sanitar veterinar;~~

~~**b)** să se ia toate măsurile pentru a preveni utilizarea neautorizată a acestor produse pentru alte specii de animale.~~

(1) Pentru produsele medicinale veterinare destinate exclusiv peștilor de acvariu, păsărilor de colivie, porumbeilor pentru competiție și sau expoziție, animalelor de terariu, rozătoarelor mici, dihorilor și iepurilor, deținute exclusiv ca animale de companie, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar poate acorda derogări aplicabile numai pe teritoriul României de la prevederile art. 5, 7 și 8. Derogările sunt permise cu condiția ca:

~~**a)** produsele să nu conțină substanțe a căror utilizare necesită controlul sanitar veterinar: anabolizante, antiinfecțioase, antiparazitare, antiinflamatorii, hormonale, psihotrope;~~

~~**a)** produsele să nu conțină substanțe a căror utilizare să necesite control veterinar; nu se aplică derogări pentru produsele imunologice;~~

~~*(la data 12-Oct-2012 Art. 4, alin. (1), litera A. din titlul II modificat de Art. I, punctul 1. din Ordinul 62/2012)*~~

~~**b)** să se ia toate măsurile pentru a preveni utilizarea neautorizată a acestor produse pentru alte specii de animale.~~

(2) Produsele menționate la alin. (1) se comercializează în România în baza unui aviz de comercializare emis de Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar și trebuie să conțină numai acele substanțe active aprobate în acest scop de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar. Lista acestor substanțe este revizuită periodic și se publică pe site-ul institutului.

☐(3) Solicitarea pentru obținerea avizului se depune la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar și va fi însoțită de:

- a) prospect;
- b) etichetă;
- c) certificat de bună practică de fabricație.

☐(4) Eticheta produsului trebuie să conțină obligatoriu următoarele date, informații:

- a) denumirea produsului medicinal veterinar;
- b) concentrația substanței active;
- c) calea de administrare;
- d) numărul seriei de fabricație/lotului;
- e) data expirării;
- f) expresia "numai pentru uz veterinar";
- g) expresia "citiți prospectul înainte de utilizare".

☐(5) În cazul în care pe etichetă nu există spațiu suficient, informațiile următoare trebuie menționate într-un prospect:

- a) denumirea produsului medicinal veterinar, concentrația substanței active și forma farmaceutică;
- b) denumirea și concentrația fiecărei substanțe active;
- c) calea de administrare;
- d) numărul seriei de fabricație/lotului;
- e) data expirării;
- f) expresia "numai pentru uz veterinar";
- g) concentrația exprimată în unități de masă, volum sau număr de doze;
- h) numele și adresa producătorului sau distribuitorului;
- i) speciile-țintă;
- j) expresia "a nu se lăsa la îndemâna copiilor";
- k) condiții de depozitare;
- l) valabilitatea după prima deschidere;
- m) recomandări pentru eliminarea produsului neutilizat sau a deșeurilor, după caz;

☐n) indicații complete, care să includă:

- (i) indicații terapeutice;
- (ii) contraindicații;
- (iii) interacțiuni cu alte produse medicinale veterinare și alte forme de interacțiune;
- o) instrucțiuni de dozare.

(6) Deținătorul avizului de comercializare trebuie să înregistreze toate reacțiile adverse grave apărute la animale și reacțiile adverse la om, comunicate de către utilizator, și trebuie să le raporteze Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor și Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, în termen de maximum 15 zile de la înregistrarea informațiilor.

(7) Deținătorul avizului de comercializare trebuie să păstreze toate documentele privind consemnarea reacțiilor adverse constatate și să le pună la dispoziția Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor, la cererea acesteia.

(8) În cazul în care survin modificări cu privire la documentația care a stat la baza acordării avizului de comercializare, deținătorul are obligația să informeze Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, în vederea aprobării acestora.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 4 din titlul II modificat de Art. I, punctul 4. din [Ordinul 22/2011](#))

▣ **TITLUL III: COMERCIALIZARE**

▣ **CAPITOLUL I: Autorizația de comercializare**

▣ **Art. 5**

~~**(1)** Un produs medicinal veterinar poate fi comercializat în România numai în baza unei autorizații de comercializare emisă de Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar în conformitate cu prezenta normă sanitară veterinară sau în baza unei autorizații de comercializare acordată conform Regulamentului Parlamentului European și al Consiliului 726/2004/CE. Modelul autorizației de comercializare emisă de Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar este prevăzut în anexa nr. 2 la prezenta normă sanitară veterinară.~~

(1) Un produs medicinal veterinar poate fi comercializat în România numai în baza unei autorizații de comercializare emise de Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar în conformitate cu prezenta normă sanitară veterinară, obținută prin procedura națională independentă, prin procedura de recunoaștere mutuală sau prin procedura descentralizată ori în baza unei autorizații de comercializare acordate conform Regulamentului (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului. Modelul autorizației de comercializare emise de Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar este prevăzut în anexa nr. 2, care face parte integrantă din prezenta normă sanitară veterinară.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 5, alin. (1) din titlul III, capitolul I modificat de Art. I, punctul 5. din [Ordinul 22/2011](#))

~~**(2)** În cazul în care un produs medicinal veterinar a fost autorizat inițial, în conformitate cu prevederile alin. (1), toate speciile, concentrațiile, formele farmaceutice, căile de administrare, prezentările suplimentare, precum și orice alte variații și extinderi, trebuie să fie autorizate, de asemenea, în conformitate cu prevederile alin. (1), sau trebuie incluse în autorizația de comercializare inițială. Toate aceste autorizații de comercializare sunt considerate ca aparținând aceleiași autorizații de comercializare globale, în special pentru aplicarea prevederilor art. 13 alin. (1), (2), (3) și (4).~~

(2) În cazul în care un produs medicinal veterinar a fost autorizat inițial, în conformitate cu prevederile alin. (1), orice adăugare privind speciile, concentrațiile, formele farmaceutice, căile de administrare, prezentările suplimentare, precum și orice alte variații și extinderi trebuie să fie autorizate, de asemenea, în conformitate cu prevederile alin. (1), sau trebuie incluse în autorizația de comercializare inițială. Toate aceste autorizații de comercializare sunt considerate ca aparținând aceleiași autorizații de comercializare globale, în special pentru aplicarea prevederilor art. 13 alin. (1)-(4).

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 5, alin. (2) din titlul III, capitolul I modificat de Art. I, punctul 5. din [Ordinul 22/2011](#))

(3) Deținătorul autorizației de comercializare este responsabil pentru comercializarea produsului medicinal veterinar. Desemnarea unui reprezentant nu exonerează deținătorul autorizației de comercializare de răspunderea care îi revine potrivit legislației în vigoare.

Art. 6

(1) Pentru ca un produs medicinal veterinar destinat administrării la animalele de la care se obțin alimente să facă obiectul unei autorizații de comercializare, substanțele farmacologic active pe care acesta le conține trebuie să fie prevăzute în anexele I, II sau III ale Regulamentului Consiliului [2377/90/CEE](#).

~~**(2)** În cazul în care apar modificări justificate ale anexelor Regulamentului Consiliului [2377/90/CEE](#), deținătorul autorizației de comercializare sau după caz, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, trebuie să ia toate măsurile necesare pentru a modifica sau a retrage autorizația de comercializare acordată, în termen de 60 de zile de la data publicării acestor modificări în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene.~~

(2) În cazul în care o modificare a anexelor la Regulamentul (UE) nr. [37/2010](#) al Comisiei din 22 decembrie 2009 privind substanțele active din punct de vedere farmacologic și clasificarea lor în funcție de limitele reziduale maxime din produsele alimentare de origine animală este justificată, titularul autorizației de comercializare sau, după caz, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar ia toate măsurile necesare pentru a modifica sau a revoca autorizația de comercializare în termen de 60 de zile de la data la care modificarea anexelor la respectivul regulament a fost publicată în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene.

(la data 29-Apr-2011 Art. 6, alin. (2) din titlul III, capitolul I modificat de Art. I, punctul 6. din [Ordinul 22/2011](#))

~~**(3)** Prin derogare de la prevederile alin. (1), un produs medicinal veterinar care conține substanțe farmacologic active care nu figurează în anexele I, II sau III ale Regulamentului Consiliului [2377/90/CEE](#), poate fi autorizat pentru anumite animale din familia ecvidee care nu sunt destinate tăierii în vederea consumului, în conformitate cu prevederile Normelor privind organizarea stud book-ului, certificarea originii și comerțul cu ecvidee de rasă pură aprobate prin Ordinul ministrului agriculturii, pădurilor și dezvoltării rurale nr. [464/2006](#), publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 715 din 21 august 2006, ce transpun în legislația națională Directivele Consiliului [90/427/CEE](#), [90/428/CEE](#) și Deciziile Comisiei [92/216/CEE](#), [92/353/CEE](#), [92/354/CEE](#), [93/623/CEE](#), [96/78/CEE](#), [96/79/CEE](#) și 2004/158/CE. Aceste produse medicinale veterinare nu trebuie să conțină substanțele active prevăzute în anexa IV a Regulamentului Consiliului [2377/90/CEE](#) și nici nu trebuie să fie destinate utilizării în tratamente, conform specificațiilor produsului autorizat pentru animale din familia ecvidee.~~

(3) Prin derogare de la prevederile alin. (1), un produs medicinal veterinar care conține substanțe farmacologic active care nu figurează în tabelul nr. 1 «Substanțe autorizate» din anexa la Regulamentul (UE) nr. [37/2010](#) al Comisiei poate fi autorizat pentru anumite animale din familia ecvideelor care nu sunt destinate tăierii în vederea consumului, în conformitate cu

prevederile Normelor privind organizarea stud-book-ului, certificarea originii și comerțul cu ecvidee de rasă pură, aprobate prin Ordinul ministrului agriculturii, pădurilor și dezvoltării rurale nr. [464/2006](#), cu modificările ulterioare, ce transpune în legislația națională Directivele Consiliului [90/427/CEE](#), [90/428/CEE](#) și Deciziile Comisiei [92/216/CEE](#), [92/353/CEE](#), [92/354/CEE](#), [93/623/CEE](#), [96/78/CEE](#), [96/79/CEE](#) și 2004/158/CE. Aceste produse medicinale veterinare nu trebuie să conțină substanțele active prevăzute în tabelul nr. 2 «Substanțe interzise» din anexa la Regulamentul (UE) nr. [37/2010](#) și nici nu trebuie să fie destinate utilizării în tratamente, conform rezumatului caracteristicilor produsului medicinal veterinar autorizat pentru animale din familia ecvidee.

(la data 29-Apr-2011 Art. 6, alin. (3) din titlul III, capitolul I modificat de Art. I, punctul 6. din [Ordinul 22/2011](#))

Art. 7

În cazul în care starea de sănătate a unor animale o impune, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate autoriza comercializarea sau administrarea la animale a unui produs medicinal veterinar autorizat într-un alt stat membru al Uniunii Europene, conform prezentei norme sanitare veterinare.

Art. 8

(1) În cazul unor boli epizootice grave, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate permite provizoriu, utilizarea de produse medicinale veterinare imunologice, fără autorizație de comercializare, în absența produselor medicinale veterinare adecvate situației, numai după informarea Comisiei Europene despre condițiile de utilizare.

(2) Dacă un animal este importat/exportat dintr-o țară terță sau către o țară terță și este supus unor reguli specifice de sănătate obligatorii, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate permite utilizarea, pentru animalul în cauză, a unui produs medicinal veterinar imunologic care nu are autorizație de comercializare în România, dar este autorizat în baza legislației țării terțe. Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor ia toate măsurile pentru supravegherea importului și a utilizării unor astfel de produse imunologice.

Art. 9

~~Produsele medicinale veterinare pot fi administrate animalelor doar dacă au autorizație de comercializare, cu excepția celor utilizate pentru efectuarea testelor menționate la art. 12 alin. (5) lit. j), care au fost acceptate de Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor, în urma notificării sau autorizării, în conformitate cu legislația națională în vigoare.~~

(1) Produsele medicinale veterinare pot fi administrate animalelor doar dacă au autorizație de comercializare, cu excepția celor utilizate pentru efectuarea testelor menționate la art. 12 alin. (5) lit. j), care au fost acceptate de Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor în urma notificării sau autorizării, în conformitate cu legislația națională în vigoare.

(2) Substanțele active din produsele menționate la alin. (1) și destinate administrării la specii de la care se obțin alimente trebuie să se regăsească în tabelul nr. 1 «Substanțe autorizate» din anexa la Regulamentul (UE) nr. **37/2010**.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 9 din titlul III, capitolul I modificat de Art. I, punctul 7. din **Ordinul 22/2011**)

Art. 10

(1) În cazuri excepționale, atunci când nu există niciun produs medicinal veterinar autorizat în România pentru o boală care afectează o specie de animale de la care nu se obțin alimente și pentru a evita provocarea unei suferințe inutile, medicul veterinar responsabil poate, pe propria sa răspundere, să trateze animalul în cauză cu:

a) un produs medicinal veterinar autorizat în România, în conformitate cu prevederile prezentei norme sanitare veterinare sau în baza Regulamentului Parlamentului European și al Consiliului 726/2004/CE, pentru animale dintr-o altă specie sau pentru animale din aceeași specie, dar pentru o afecțiune diferită, sau

~~**b)** dacă produsul medicinal veterinar la care se referă lit. a) nu există, tratamentul se poate efectua:~~

~~(i) cu un produs medicinal de uz uman autorizat în România, în conformitate cu prevederile Legii nr. **95/2006** privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 372 din 28 aprilie 2006, ce transpune în legislația națională Directiva Parlamentului European și a Consiliului **2001/83/CE** sau în baza Regulamentului Parlamentului European și al Consiliului 726/2004/CE, sau~~

~~(ii) în conformitate cu prevederile naționale specifice, cu un produs medicinal veterinar autorizat în alt stat membru al Uniunii Europene, pentru utilizare la aceeași specie sau la alte specii pentru afecțiunea în cauză sau pentru altă afecțiune;~~

b) în cazul în care nu există niciun produs dintre cele menționate la lit. a), fie:

(i) cu un produs medicinal de uz uman autorizat în România, în conformitate cu prevederile Legii nr. **95/2006** privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare, ce transpune în legislația națională Directiva **2001/83/CE** a Parlamentului European și a Consiliului sau în baza Regulamentului (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului; sau

(ii) în conformitate cu prevederile naționale specifice, cu un produs medicinal veterinar autorizat în alt stat membru al Uniunii Europene, în condițiile legii, pentru utilizare la aceeași specie sau la alte specii pentru afecțiunea în cauză ori pentru altă afecțiune.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 10, alin. (1), litera B. din titlul III, capitolul I modificat de Art. I, punctul 8. din **Ordinul 22/2011**)

c) dacă produsul medicinal veterinar menționat la lit. b) nu există, în limita în care prevederile naționale nu dispun altfel, tratamentul se poate efectua cu un produs medicinal veterinar preparat extemporaneu de către o persoană autorizată conform legislației naționale, pe baza unei prescripții veterinare. Medicul veterinar poate administra personal produsul medicinal veterinar sau

poate delega altă persoană să facă acest lucru asumându-și însă întreaga responsabilitate.

~~(2) Prin derogare de la prevederile art. 11, prevederile alin. (1) se aplică, de asemenea, tratării de către un medic veterinar a unui animal aparținând familiei ecvidee, cu condiția ca acesta să nu fie destinat tăierii pentru consum, în conformitate cu prevederile normelor aprobate prin Ordinul ministrului agriculturii, pădurilor și dezvoltării rurale nr. [464/2006](#) ce transpune în legislația națională Directivele Consiliului [90/427/CEE](#), [90/428/CEE](#) și Deciziile Comisiei [92/216/CEE](#), [92/353/CEE](#), [92/354/CEE](#), [93/623/CEE](#), [96/78/CEE](#), [96/79/CEE](#) și [2004/158/CE](#).~~

(2) Prin derogare de la prevederile art. 11, prevederile alin. (1) se aplică, de asemenea, tratării de către un medic veterinar a unui animal aparținând familiei ecvidee, cu condiția ca acesta să nu fie destinat consumului uman, în conformitate cu prevederile normelor aprobate prin Ordinul ministrului agriculturii, pădurilor și dezvoltării rurale nr. [464/2006](#), cu modificările ulterioare.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 10, alin. (2) din titlul III, capitolul I modificat de Art. I, punctul 8. din [Ordinul 22/2011](#))

(3) Prin derogare de la art. 11 și în conformitate cu procedura prevăzută la art. 89 alin. (2), Comisia stabilește o listă a substanțelor esențiale pentru tratamentul ecvideelor și pentru care perioada de așteptare nu trebuie să fie mai mică de 6 luni, conform mecanismelor de control prevăzute de Decizia [93/623/CEE](#) a Comisiei din 20 octombrie 1993 de stabilire a documentului de identificare (pașaportul) care însoțește ecvideele înregistrate, cu amendamentele ulterioare.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 10, alin. (2) din titlul III, capitolul I modificat de Art. I, punctul 8. din [Ordinul 22/2011](#))

☐**Art. 11**

☐(1) În cazuri excepționale, atunci când nu există niciun produs medicinal veterinar autorizat în România pentru o boală care afectează o specie de animale de la care se obțin alimente și pentru a evita provocarea unei suferințe inutile, medicul veterinar responsabil poate, pe propria sa răspundere, să trateze animalele în cauză dintr-o exploatație privată cu:

a) un produs medicinal veterinar autorizat în România, în conformitate cu prevederile prezentei norme sanitare veterinare sau în baza Regulamentului Parlamentului European și al Consiliului 726/2004/CE, pentru animale dintr-o altă specie sau pentru animale din aceeași specie, dar pentru o afecțiune diferită;

b) un produs medicinal de uz uman autorizat în România, în conformitate cu prevederile Legii nr. [95/2006](#) privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 372 din 28 aprilie 2006, ce transpune în legislația națională Directiva Parlamentului European și a Consiliului [2001/83/CE](#) sau în baza Regulamentului Parlamentului European și al Consiliului 726/2004/CE, dacă produsul medicinal veterinar prevăzut la lit. a) nu există

c) un produs medicinal veterinar autorizat într-un alt stat membru al Uniunii Europene, pentru utilizare la aceeași specie sau la alte specii de animale de la care se obțin alimente pentru afecțiunea în cauză sau pentru altă afecțiune, dacă produsul medicinal veterinar prevăzut la lit. a) nu există;

d) un produs medicinal veterinar preparat extemporaneu de către o persoană autorizată conform legislației naționale, pe baza unei prescripții veterinare, dacă produsele medicinale prevăzute la lit. a), b) sau c) nu există și doar în limita în care prevederile naționale nu dispun altfel. Medicul veterinar poate administra personal produsul medicinal veterinar sau poate delega altă persoană să facă acest lucru asumându-și însă întreaga responsabilitate.

☒ **(2)** Prevederile alin. (1) se aplică cu condiția ca substanțele farmacologic active ale produsului medicinal să fie cuprinse în listele menționate la anexele I, II sau III ale Regulamentului Consiliului [2377/90/CEE](#) și cu obligația medicului veterinar de a specifica o perioadă de așteptare corespunzătoare. Dacă produsul medicinal veterinar utilizat nu prevede o perioadă de așteptare pentru speciile în cauză, perioada de așteptare specificată nu trebuie să fie mai mică de:

a) 7 zile pentru ouă;

b) 7 zile pentru lapte;

c) 28 de zile pentru carnea de pasăre și de mamifere, inclusiv grăsimi și organe;

☒ **d)** 500 de grade zile pentru carnea de pește.

Aceste perioade specifice de așteptare pot fi modificate, conform procedurii comunitare.

(3) Referitor la produsele medicinale veterinare homeopate ale căror principii active sunt prevăzute în anexa II a Regulamentului Consiliului [2377/90/CEE](#), perioada de așteptare prevăzută la alin. (2) se reduce la zero.

☒ **(4)** Medicul veterinar care pune în aplicare prevederile alin. (1) și (2) trebuie să păstreze înregistrări referitoare la:

a) data examinării animalelor;

b) detalii privind proprietarul;

c) numărul de animale tratate;

d) diagnosticul;

e) produsele medicinale prescrise;

f) dozele administrate;

g) durata tratamentului;

☒ **h)** perioadele de așteptare recomandate.

Aceste înregistrări trebuie păstrate pentru o perioadă de cel puțin 5 ani și puse la dispoziția Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor spre verificare, cu ocazia efectuării controalelor și inspecțiilor.

(5) Fără a se aduce atingere altor prevederi ale prezentei norme sanitare veterinare, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor trebuie să ia toate măsurile necesare referitoare la importul, distribuția, prepararea și informarea cu privire la produsele medicinale veterinare permise pentru administrare la animalele de la care se obțin alimente în conformitate cu prevederile alin. (1) lit. c).

☒ **Art. 11¹**

(1) Introducerea în țară a produselor medicinale veterinare neautorizate este interzisă.

(2) Deținătorul unei autorizații de fabricație/import poate introduce în țară substanțe active, dacă acestea sunt destinate fabricației unui produs

medicinal veterinar pentru care producătorul este autorizat să îl fabrice/importe.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 11 din titlul III, capitolul I completat de Art. I, punctul 9. din Ordinul 22/2011)

☐**Art. 12**

(1)În vederea obținerii autorizației de comercializare pentru produse medicinale veterinare, altele decât cele prevăzute în Regulamentul Parlamentului European și al Consiliului 726/2004/CE, persoana interesată trebuie să adreseze o solicitare Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de uz Veterinar.

(2)În cazul produselor medicinale veterinare destinate pentru una sau mai multe specii de animale de la care se obțin alimente, ale căror substanțe farmacologic active nu sunt încă incluse pentru speciile în cauză, în anexele I, II sau III ale Regulamentului Consiliului 2377/90/CEE, autorizația de comercializare poate fi solicitată, numai dacă se face dovada înregistrării unei solicitări valabile pentru stabilirea limitelor maxime de reziduuri, conform regulamentului menționat anterior. Solicitarea autorizației de comercializare în astfel de cazuri, se adresează Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de uz Veterinar în termen de minim 6 luni de la înregistrarea unei solicitări valabile pentru stabilirea limitelor maxime de reziduuri.

(3)Pentru produsele medicinale veterinare menționate la art. 6 alin. (3), poate fi solicitată o autorizație de comercializare, fără dovada înregistrării unei solicitări valabile pentru stabilirea limitelor maxime de reziduuri, conform Regulamentului Consiliului 2377/90/CEE. În sprijinul solicitării, trebuie prezentată toată documentația științifică necesară pentru demonstrarea calității, siguranței și eficacității produsului medicinal veterinar, în conformitate cu prevederile alin. (5).

(4)Autorizația de comercializare poate fi acordată numai unui solicitant stabilit în Uniunea Europeană.

~~☐**(5)**Solicitarea pentru autorizația de comercializare trebuie să includă toate informațiile administrative și documentația științifică necesară pentru a demonstra calitatea, siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar în cauză. Dosarul trebuie să fie prezentat în conformitate cu prevederile anexei la prezenta normă sanitară veterinară și trebuie să conțină, în principal, următoarele informații:~~(5) Solicitarea pentru autorizația de comercializare trebuie să includă toate informațiile administrative și documentația științifică necesară pentru a demonstra calitatea, siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar în cauză. Dosarul trebuie să fie prezentat în conformitate cu prevederile anexei nr. 1, care face parte integrantă din prezenta normă sanitară veterinară, și trebuie să conțină următoarele informații:▶(la data 29-Apr-2011 Art. 12, alin. (5) din titlul III, capitolul I modificat de Art. I, punctul 10. din Ordinul 22/2011)

a)numele persoanei sau denumirea firmei și adresa permanentă sau sediul social al persoanei responsabile pentru comercializarea produsului și, după caz, datele de identificare ale fabricantului implicat și ale locului de fabricație;

b)denumirea produsului medicinal veterinar;

c)compoziția calitativă și cantitativă a tuturor constituentilor produsului medicinal veterinar, inclusiv denumirea internațională ne brevetată

recomandată de Organizația Mondială a Sănătății, atunci când această denumire există, sau denumirea chimică a acestuia;

d) descrierea metodei de fabricație;

e) indicații terapeutice, contraindicații și reacții adverse;

f) doza recomandată pentru diferite specii de animale cărora le este destinat produsul medicinal veterinar, forma farmaceutică, modul și calea de administrare, precum și perioada de valabilitate propusă;

g) motivele pentru care sunt necesare măsuri de precauție și siguranță ce trebuie luate pentru depozitarea produsului medicinal veterinar, administrarea acestuia la animale și eliminarea deșeurilor, împreună cu indicarea riscurilor potențiale pe care le-ar putea prezenta produsul medicinal veterinar pentru mediu, pentru sănătatea publică și a animalelor, precum și pentru plante;

h) indicarea perioadei de așteptare pentru produsele medicinale destinate speciilor de animale de la care se obțin alimente;

i) descrierea metodelor de testare utilizate de fabricant;

j) rezultatele testelor farmaceutice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice), testelor de siguranță și testelor pentru reziduuri, testelor preclinice și clinice, testelor privind evaluarea riscurilor potențiale prezentate de produsul medicinal veterinar asupra mediului. Trebuie realizate studii de impact asupra mediului pentru fiecare caz în parte și trebuie stabilite măsuri pentru limitarea efectelor asupra mediului.

k) o descriere detaliată a sistemului de farmacovigilență și unde este cazul, a sistemului de management al riscului, pe care solicitantul trebuie să-l implementeze;

l) un rezumat al caracteristicilor produsului, în conformitate cu art. 18, o mostră de ambalaj primar și de ambalaj secundar a produsului medicinal veterinar și prospectul produsului, în conformitate cu art. 62-71;

m) un document care să ateste că producătorul este autorizat în propria țară să fabrice produse medicinale veterinare;

n) copii ale autorizațiilor de comercializare obținute într-un alt stat membru al Uniunii Europene sau într-o țară terță pentru produsul medicinal veterinar, precum și lista statelor membre ale Uniunii Europene în care se află în curs de examinare solicitarea pentru autorizare, în conformitate cu prevederile prezentei norme sanitare veterinare; copii ale rezumatului caracteristicilor produsului propus de solicitant, în conformitate cu art. 18 sau cel autorizat de Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor, în conformitate cu art. 29, precum și copii ale prospectului propus, detaliile oricărei decizii de refuzare a autorizării în Uniunea Europeană sau într-o țară terță și motivele acestei decizii. Toate aceste informații trebuie actualizate permanent;

o) dovada că solicitantul are la dispoziție serviciile unei persoane calificate responsabile pentru farmacovigilență și dispune de mijloace necesare pentru notificarea oricărei reacții adverse suspecte apărute în Uniunea Europeană sau într-o țară terță;

p) în cazul produselor medicinale veterinare destinate pentru una sau mai multe specii de animale de la care se obțin alimente care conțin una sau mai multe substanțe farmacologic active ce nu sunt cuprinse încă pentru speciile

în cauză, în anexele I, II sau III ale Regulamentului Consiliului [2377/90/CEE](#), dovada înregistrării unei solicitări valabile pentru stabilirea limitelor maxime de reziduuri prezentate de Agenția Europeană a Medicamentelor, în conformitate cu regulamentul menționat anterior.

(6) Documentele și informațiile referitoare la rezultatele testelor menționate la alin. (5) lit. j) pct.(i) trebuie să fie însoțite de rezumate obiective, întocmite conform art. 19.

Art. 13

(1) Prin derogare de la prevederile art. 12 alin. (5) lit. j) și fără a aduce atingere prevederilor legale referitoare la protecția proprietății industriale și comerciale, solicitantul nu este obligat să prezinte rezultatele testelor de siguranță, de reziduuri, preclinice și clinice dacă poate demonstra că produsul medicinal veterinar este un produs generic al unui produs medicinal de referință care este sau a fost autorizat în conformitate cu prevederile art. 5, pentru cel puțin 8 ani în România sau într-un alt stat membru al Uniunii Europene.

(2) Un produs medicinal veterinar generic autorizat în conformitate cu prevederile alin. (1), poate fi comercializat ca produs medicinal veterinar generic, numai după cel puțin 10 ani de la autorizarea inițială a produsului de referință.

(3) Prevederile alin. (2) se aplică și în cazul în care produsul medicinal veterinar de referință nu a fost autorizat în România. În acest caz, solicitantul trebuie să indice în documentația depusă numele statului membru al Uniunii Europene în care produsul medicinal veterinar de referință este sau a fost autorizat. La cererea autorității competente a statului membru în care este prezentată solicitarea, autoritatea competentă din celălalt stat membru al Uniunii Europene indicat de solicitant transmite, în termen de 30 de zile, confirmarea faptului că produsul medicinal veterinar de referință este sau a fost autorizat în acel stat, împreună cu compoziția integrală a produsului de referință și după caz, alte documente relevante.

(4) Prin excepție, perioada de 10 ani prevăzută la alin. (2) se extinde la 13 ani în cazul produselor medicinale veterinare pentru pești, albine sau alte specii desemnate în conformitate cu procedura comunitară.

(5) În sensul prezentului articol, următorii termeni se definesc astfel:

a) "produs medicinal veterinar de referință" reprezintă un produs autorizat în conformitate cu prevederile art. 5 și 12;

b) "produs medicinal veterinar generic" reprezintă un produs medicinal cu aceeași formă farmaceutică, aceeași compoziție calitativă și cantitativă în substanțe active ca și produsul medicinal de referință și a cărui bioechivalență cu produsul medicinal de referință a fost demonstrată prin studii de biodisponibilitate adecvate. Diferitele săruri, esterii, eterii, izomerii, amestecuri de izomerii, complecși sau derivați ai unei substanțe active sunt considerate a fi una și aceeași substanță activă, numai în cazul în care proprietățile acestora nu diferă semnificativ din punct de vedere al siguranței și/sau eficacității. În astfel de cazuri, solicitantul trebuie să prezinte informații suplimentare pentru a dovedi siguranța și/sau eficacitatea sărurilor, esterilor sau derivaților substanței active autorizate. Diferitele forme farmaceutice pentru administrare orală cu eliberare imediată sunt considerate una și

aceeași formă farmaceutică. În astfel de cazuri, studiile de biodisponibilitate nu sunt cerute solicitantului, dacă acesta demonstrează că produsul medicinal generic îndeplinește criteriile definite în liniile directoare aplicabile.

(6) În cazul în care produsul medicinal veterinar nu intră sub incidența definiției unui produs medicinal veterinar generic prevăzut la alin. (5) lit. b), sau când bioechivalența nu poate fi demonstrată prin studii de biodisponibilitate, precum și în cazul schimbării substanței/substanțelor active, indicațiilor terapeutice, concentrației, formei farmaceutice sau a căilor de administrare față de produsul medicinal de referință, trebuie să fie prezentate rezultatele testelor de siguranță, preclinice, clinice și de reziduuri.

~~**(7)** În cazul în care un produs medicinal veterinar biologic similar cu un produs medicinal veterinar biologic de referință nu îndeplinește condițiile din definiția produsului medicinal veterinar generic datorită diferențelor legate de materiile prime sau de procesul de fabricație al produsului medicinal veterinar biologic față de produsul medicinal veterinar biologic de referință, trebuie să fie prezentate rezultatele testelor corespunzătoare preclinice sau clinice referitoare la aceste condiții. Datele suplimentare solicitate trebuie să se conformeze cu prevederile anexei la prezenta normă sanitară veterinară și cu liniile directoare aplicabile. Nu se pot prezenta rezultatele altor teste și experimente din dosarul produsului medicinal veterinar de referință.~~

(7) În cazul în care un produs medicinal veterinar biologic similar cu un produs medicinal veterinar biologic de referință nu îndeplinește condițiile din definiția produsului medicinal veterinar generic datorită diferențelor legate de materiile prime sau de procesul de fabricație al produsului medicinal veterinar biologic față de produsul medicinal veterinar biologic de referință, trebuie să fie prezentate rezultatele testelor corespunzătoare preclinice sau clinice referitoare la aceste condiții. Datele suplimentare solicitate trebuie să se conformeze cu prevederile anexei nr. 1, cu liniile directoare și ghidurile aplicabile. Nu se pot prezenta rezultatele altor teste și experimente din dosarul produsului medicinal veterinar de referință.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 13, alin. (7) din titlul III, capitolul I modificat de Art. I, punctul 11. din [Ordinul 22/2011](#))

(8) În cazul produselor medicinale veterinare destinate pentru una sau mai multe specii de animale de la care se obțin alimente care conțin o substanță activă nouă care nu a fost autorizată în Uniunea Europeană până la 30 aprilie 2004, perioada de 10 ani prevăzută la alin. (2) se poate prelungi cu un an pentru fiecare extindere a autorizației de comercializare pentru alte specii de animale de la care se obțin alimente, dacă extinderea se realizează în interval de 5 ani de la acordarea autorizației de comercializare inițiale.

Această perioadă nu trebuie să depășească 13 ani, în total, pentru o autorizație de comercializare pentru patru sau mai multe specii de animale de la care se obțin alimente.

(9) Prelungirea perioadei de 10 ani la 11, 12 sau 13 ani pentru un produs medicinal veterinar destinat speciilor de animale de la care se obțin alimente, se poate acorda numai dacă deținătorul autorizației de comercializare a solicitat inițial determinarea limitelor maxime de reziduuri stabilite pentru speciile menționate în autorizație.

(10) Efectuarea studiilor, testelor și experimentelor necesare aplicării alin. (1)-(9) și cerințele practice rezultate din acestea nu sunt considerate ca fiind contrare drepturilor conferite de brevete sau certificatelor de protecție suplimentară pentru produsele medicinale veterinare.

Art. 14

~~(1) Prin derogare de la prevederile art. 12 alin. 5 lit. j) și fără a aduce atingere prevederilor legale referitoare la protecția proprietății industriale și comerciale, solicitantul nu trebuie să prezinte rezultatele testelor de siguranță și pentru reziduuri, testelor preclinice și clinice, dacă demonstrează că substanțele active ale produsului medicinal veterinar au o utilizare bine stabilită în domeniul veterinar din Uniunea Europeană, pentru cel puțin 10 ani, cu eficiență recunoscută și sunt sigure pentru a fi utilizate în condițiile stabilite în anexa la prezenta normă sanitară veterinară. În acest caz, solicitantul trebuie să prezinte date din literatura științifică adecvată.~~

(1) Prin derogare de la prevederile art. 12 alin. (5) lit. j) și fără a aduce atingere prevederilor legale referitoare la protecția proprietății industriale și comerciale, solicitantul nu trebuie să prezinte rezultatele testelor de siguranță și pentru reziduuri, testelor preclinice și clinice, dacă demonstrează că substanțele active ale produsului medicinal veterinar au o utilizare bine stabilită în domeniul veterinar din Uniunea Europeană, pentru cel puțin 10 ani, cu eficiență recunoscută, și sunt sigure pentru a fi utilizate în condițiile stabilite în anexa nr. 1. În acest caz, solicitantul trebuie să prezinte date din literatura științifică adecvată.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 14, alin. (1) din titlul III, capitolul I modificat de Art. I, punctul 12. din **Ordinul 22/2011**)

(2) Raportul de evaluare publicat de Agenția Europeană a Medicamentelor, ca urmare a evaluării unei solicitări pentru stabilirea limitelor maxime pentru reziduuri, în conformitate cu Regulamentul Consiliului **2377/90/CEE**, poate fi utilizat ca documentație, în special pentru testele de siguranță.

(3) În cazul în care un solicitant folosește documentația științifică pentru a obține o autorizație de comercializare pentru un produs medicinal veterinar destinat unei specii de animale de la care se obțin alimente și prezintă, pentru același produs medicinal veterinar, în vederea obținerii autorizației de comercializare pentru alte specii de animale de la care se obțin alimente, noi studii de reziduuri, în conformitate cu Regulamentul Consiliului **2377/90/CEE** și rezultatele unor teste clinice suplimentare, acestea nu vor fi utilizate de părți terțe timp de trei ani de la acordarea autorizației pentru care aceste teste au fost efectuate, conform prevederilor art. 13.

Art. 15

În cazul produselor medicinale veterinare ce conțin substanțe active utilizate în compoziția produselor medicinale veterinare autorizate, dar care nu au fost utilizate încă în combinație pentru scopuri terapeutice, trebuie prezentate rezultatele testelor de siguranță și pentru reziduuri sau, după caz, rezultatele unor noi teste preclinice sau clinice referitoare la combinație, în conformitate cu art. 12 alin. (5) lit. j), fără a fi necesară prezentarea referințelor științifice pentru fiecare substanță din combinație.

Art. 16

După acordarea autorizației de comercializare, deținătorul acesteia poate permite utilizarea documentației farmaceutice pentru reziduuri și siguranță și rezultatele testelor preclinice și clinice cuprinse în dosarul produsului medicinal veterinar respectiv, pentru susținerea unei solicitări ulterioare de autorizare pentru un produs medicinal veterinar care are aceeași formă farmaceutică, compoziție calitativă și cantitativă în substanțe active.

Art. 17

~~În mod excepțional, prin derogare de la prevederile art. 12 alin. (5) lit. j) și ținând cont de prevederile comunitare, pentru produsele medicinale veterinare imunologice, solicitantului poate să nu i se ceară să realizeze teste de teren pe speciile țintă, dacă acestea nu pot fi efectuate din motive temeinic justificate.~~

Prin derogare de la art. 12 alin. (5) lit. j) primul paragraf și în circumstanțe excepționale în ceea ce privește produsele medicinale veterinare imunologice, solicitantului nu i se va cere să furnizeze rezultatele anumitor teste de teren pe speciile-țintă, în cazul în care aceste teste nu pot fi efectuate din motive întemeiate, în special din cauza altor dispoziții comunitare.

(la data 29-Apr-2011 Art. 17 din titlul III, capitolul I modificat de Art. I, punctul 13. din Ordinul 22/2011)

Art. 18

(1) Rezumatul caracteristicilor produsului trebuie să conțină, în ordinea indicată mai jos, următoarele informații:

a) denumirea produsului medicinal veterinar, concentrația și forma farmaceutică;

b) compoziția calitativă și cantitativă pentru substanțele active și constituenții excipientului, a căror cunoaștere este esențială pentru administrarea corespunzătoare a produsului medicinal veterinar. Trebuie utilizată denumirea uzuală comună sau denumirea chimică;

c) forma farmaceutică;

d) particularități clinice:

(i) specii țintă,

(ii) indicații de utilizare, cu specificarea speciilor țintă,

(iii) contraindicații,

(iv) avertizări speciale pentru fiecare specie țintă,

(v) precauții speciale pentru utilizare, inclusiv cele pentru persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale,

(vi) reacții adverse - frecvență și gravitate,

(vii) utilizare în timpul gestației, lactației sau ouatului,

(viii) interacțiuni cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiuni,

(ix) doză și cale de administrare,

(x) supradoză - simptome, proceduri de urgență, antidoturi, dacă este cazul,

(xi) perioada de așteptare pentru diferite produse rezultate de la animalele tratate, inclusiv cele pentru care perioada de așteptare este zero;

e) proprietăți farmacologice:

(i) proprietăți farmacodinamice,

(ii) particularități farmacocinetice;

f) particularități farmaceutice:

(i) lista excipienților,

- (ii) incompatibilități majore,
- (iii) perioada de valabilitate și când este cazul, perioada de valabilitate după reconstituirea produsului medicinal, sau atunci când ambalajul primar este deschis pentru prima dată,
- (iv) condiții speciale pentru depozitare,
- (v) natura și compoziția ambalajului primar,
- (vi) măsuri speciale pentru eliminarea produselor medicinale neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse, după caz;
- g)** deținătorul autorizației de comercializare;
- h)** numărul autorizației de comercializare;
- i)** data primei autorizații sau data reînnoirii autorizației de comercializare;
- j)** data revizuirii textului.

(2) În scopul autorizării conform art. 13, nu este necesar să fie incluse date referitoare la indicații sau forme de dozaj cuprinse în rezumatul caracteristicilor produsului medicinal de referință care se află încă sub protecția conferită de brevet, la data comercializării unui produs medicinal veterinar generic.

Art. 19

(1) Documentele menționate la art. 12 alin. (6) trebuie elaborate și semnate de persoane cu pregătire profesională sau tehnică de specialitate, precizate într-un curriculum vitae complet, înainte de a fi prezentate Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar.

~~**(2)** Persoanele menționate la alin. (1) trebuie să justifice orice utilizare a datelor științifice prevăzute la art. 14 alin. (1), în conformitate cu condițiile stabilite în anexa la prezenta normă sanitară veterinară.~~

(2) Persoanele menționate la alin. (1) trebuie să justifice orice utilizare a datelor științifice prevăzute la art. 14 alin. (1), în conformitate cu condițiile prevăzute în anexa nr. 1.

*(la data 29-Apr-2011 Art. 19, alin. (2) din titlul III, capitolul I modificat de Art. I, punctul 14. din **Ordinul 22/2011**)*

(3) Un curriculum vitae concis al persoanei la care se referă alin. (1) va fi anexat la finalul acestui raport.

*(la data 29-Apr-2011 Art. 19, alin. (2) din titlul III, capitolul I completat de Art. I, punctul 15. din **Ordinul 22/2011**)*

CAPITOLUL II: Prevederi speciale aplicabile produselor medicinale veterinare homeopate

Art. 20

(1) Produsele medicinale veterinare homeopate fabricate și comercializate în România trebuie înregistrate sau autorizate, în conformitate cu prevederile art. 21-23 ale prezentei norme sanitare veterinare. În cazul produselor înregistrate în conformitate cu art. 21, se aplică prevederile art. 37 și art. 38 alin. (1)-(2).

(2) Pentru produsele medicinale veterinare homeopate menționate la art. 21, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate stabili o procedură simplificată de înregistrare.

(3) Prin derogare de la prevederile art. 10, produsele medicinale veterinare homeopate pot fi administrate la speciile de animale de la care nu se obțin alimente, numai sub responsabilitatea unui medic veterinar.

(4) Prin derogare de la prevederile art. 11 alin. (1) și (2), Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate permite administrarea de produse medicinale veterinare homeopate la speciile de animale de la care se obțin alimente, ale căror constituenți activi sunt menționați în anexa II a Regulamentului Consiliului [2377/90/CEE](#), numai sub responsabilitatea unui medic veterinar. Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor stabilește măsuri pentru a controla, în România, utilizarea produselor medicinale homeopate veterinare înregistrate sau autorizate într-un alt stat membru al Uniunii Europene, pentru utilizare la aceeași specie în conformitate cu prezenta normă sanitară veterinară.

Art. 21

(1) Fără a aduce atingere prevederilor Regulamentului Consiliului [2377/90/CEE](#) privind stabilirea limitelor maxime de reziduuri pentru produsele farmacologic active destinate speciilor de animale de la care se obțin alimente, pot face obiectul unei proceduri speciale de înregistrare simplificată numai produsele medicinale veterinare homeopate care îndeplinesc cumulativ următoarele condiții:

a) sunt administrate conform descrierii din Farmacopeea Română sau din Farmacopeea Europeană;

b) pe eticheta produsului medicinal veterinar homeopat nu apare nicio indicație terapeutică specifică sau alte informații referitoare la aceasta;

c) prezintă un grad suficient de diluție, pentru a garanta siguranța produsului medicinal veterinar homeopat. Produsul medicinal veterinar homeopat nu trebuie să conțină mai mult de 1/10000 din tinctura mamă. Ținând cont de noile date științifice și dacă se justifică, prevederile lit. b) și c) pot fi adaptate în conformitate cu procedura comunitară. Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor stabilește categoriile de produse medicinale veterinare homeopate ce se eliberează pe bază de prescripție veterinară.

(2) Criteriile și regulile de procedură prevăzute la Cap. III, cu excepția art. 29, se aplică prin analogie cu procedura de înregistrare simplificată specială pentru produsele medicinale veterinare homeopate menționate la alin. (1), cu excepția demonstrării efectului terapeutic.

Art. 22

O cerere de înregistrare simplificată specială, poate conține referiri la o serie de produse medicinale derivate de la același/aceleași stoc/stocuri homeopat/homeopate. Pentru a demonstra eficiența farmaceutică și omogenitatea fiecărui lot a produselor în cauza, cererea trebuie să cuprindă denumirea științifică sau altă denumire prevăzută în Farmacopee pentru stocul sau stocurile produselor medicinale veterinare homeopate. La cererea de înregistrare simplificată specială se anexează:

a) declarația privind diferitele căi de administrare, formele farmaceutice și gradul de diluție care urmează a fi înregistrat;

b) dosarul în care se descrie modul de obținere și control al stocului sau stocurilor homeopate și justificarea naturii homeopate a acestuia/acestora, pe baza unor date bibliografice adecvate. În cazul produselor medicinale veterinare homeopate care conțin substanțe biologice, trebuie să se prezinte

o descriere a măsurilor ce trebuie aplicate pentru asigurarea absenței agenților patogeni;

c) dosarul de fabricație și control pentru fiecare formă farmaceutică și descrierea metodei de diluție și potențare;

d) autorizația de fabricație pentru produsele medicinale veterinare homeopate în cauză;

e) copii ale tuturor înregistrărilor sau autorizațiilor obținute pentru aceleași produse în celelalte state membre ale Uniunii Europene;

f) mostre ale ambalajului primar și secundar ale produselor medicinale veterinare homeopate ce urmează a fi înregistrate;

g) date privind stabilitatea produsului medicinal homeopat;

h) perioada de așteptare propusă, însoțită de toate justificările solicitate.

Art. 23

(1) Produsele medicinale veterinare homeopate, altele decât cele menționate la art. 21 alin. (1), sunt supuse autorizării în conformitate cu prevederile art. 12 și 14-18.

(2) Pe teritoriul României, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate stabili reguli specifice pentru testele de siguranță și experimentele preclinice și clinice pentru produsele medicinale veterinare homeopate destinate animalelor de la care nu se obțin alimente, altele decât cele prevăzute la art. 21 alin. (1), în conformitate cu principiile și caracteristicile homeopatiei practicate în România. În acest caz, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor, trebuie să notifice Comisiei Europene normele specifice în vigoare.

Art. 24

Prezentul capitol nu se aplică produselor medicinale veterinare homeopate imunologice. Prevederile de la Titlurile VI și VII se aplică și produselor medicinale veterinare homeopate.

CAPITOLUL III: Procedura de obținere a autorizației de comercializare

Art. 25

(1) Autoritatea competentă pentru acordarea autorizațiilor de comercializare pentru produsele medicinale veterinare, în România, este Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar. Procedura pentru acordarea autorizației de comercializare pentru un produs medicinal veterinar trebuie să dureze maximum 210 zile de la depunerea unei solicitări valabile. Solicitățile pentru autorizațiile de comercializare pentru același produs medicinal veterinar depuse în două sau mai multe state membre ale Uniunii Europene trebuie prezentate în conformitate cu prevederile art. 36-46.

(2) Atunci când Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar constată că, o altă solicitare pentru autorizația de comercializare pentru același produs medicinal veterinar este în curs de examinare într-un stat membru al Uniunii Europene, își va declina competența în ceea ce privește evaluarea cererii și recomandă solicitantului aplicarea prevederilor art. 36-46.

(3) Solicitățile pentru obținerea autorizației de comercializare în România, prin procedura independentă națională, pentru produsele medicinale

veterinare ce nu au fost autorizate în niciun alt stat membru și care urmează a fi comercializate numai pe teritoriul României, trebuie prezentate în conformitate cu prevederile art. 46¹-46¹⁴.

*(la data 29-Apr-2011 Art. 25, alin. (2) din titlul III, capitolul III completat de Art. I, punctul 16. din **Ordinul 22/2011**)*

Art. 26

În cazul în care Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar este informat, în conformitate cu art. 12 alin. (5), lit. n), că un alt stat membru al Uniunii Europene a autorizat un produs medicinal veterinar care face obiectul unei solicitări pentru autorizare în România, aceasta respinge solicitarea dacă nu a fost introdusă în conformitate cu prevederile art. 36-46.

Art. 27

~~În vederea examinării solicitării depuse în conformitate cu prevederile art. 12-17, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar:~~

~~a) verifică dacă documentația depusă în sprijinul solicitării respectă articolele 12-17 și dacă sunt îndeplinite condițiile pentru emiterea unei autorizații de comercializare;~~

~~b) poate dispune testarea produsului medicinal veterinar, produselor intermediare, materiilor prime sau altor materii care intră în componența acestuia la un laborator oficial din cadrul Laboratoarelor Oficiale pentru Controlul Medicamentelor O.M.C.L sau la un laborator autorizat, recunoscut de Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor în acest scop, pentru a se asigura că metodele de testare utilizate de producător și descrise în specificațiile ce însoțesc solicitarea, în conformitate cu art. 12 alin. (5) lit i) sunt corespunzătoare;~~

~~c) poate verifica, în mod similar, în special prin consultarea unui laborator național sau comunitar de referință, dacă metoda analitică utilizată pentru detectarea reziduurilor prezentată de către solicitant în sensul art. 12 alin. (5) litera (j) pct. ii) este corespunzătoare;~~

~~d) poate solicita, după caz, informații suplimentare referitoare la art. 12 și art. 14-17. În cazul în care Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar solicită informații suplimentare, termenele precizate la art. 25 se suspendă până la furnizarea datelor suplimentare solicitate. În mod similar, aceste termene se suspendă și în situația în care se permite solicitantului să prezinte explicații în scris sau verbale.~~

(1) În vederea examinării solicitării depuse în conformitate cu prevederile art. 12-17, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar:

a) verifică dacă documentația depusă în sprijinul solicitării respectă art. 12-17 și dacă sunt îndeplinite condițiile pentru emiterea unei autorizații de comercializare;

b) poate dispune testarea produsului medicinal veterinar, produselor intermediare, materiilor prime sau altor materii care intră în componența acestuia la un laborator oficial din cadrul laboratoarelor oficiale pentru controlul medicamentelor - O.M.C.L. sau la un laborator autorizat, recunoscut de Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor

în acest scop, pentru a se asigura că metodele de testare utilizate de producător și descrise în specificațiile ce însoțesc solicitarea, în conformitate cu art. 12 alin. (5) lit. i), sunt corespunzătoare;

c) poate verifica, în mod similar, în special prin consultarea unui laborator național sau comunitar de referință, dacă metoda analitică utilizată pentru detectarea reziduurilor prezentată de către solicitant în sensul art. 12 alin. (5) lit. j) pct. (ii) este corespunzătoare;

d) poate solicita, după caz, informații suplimentare referitoare la art. 12 și art. 14-17. În cazul în care Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar solicită informații suplimentare, termenele precizate la art. 25 se suspendă până la furnizarea datelor suplimentare solicitate. În mod similar, aceste termene se suspendă și în situația în care se permite solicitantului să prezinte explicații în scris sau verbale.

(2) În cazurile prevăzute la alin. (1) lit. d), termenul de răspuns la solicitările Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar privind eventuale clarificări sau furnizarea de informații suplimentare este de 30 de zile de la data notificării.

(3) Perioada-limită de suspendare a termenului prevăzut la art. 25, pe parcursul procedurii de evaluare a documentației, este de maximum 6 luni.

(4) În cazul în care termenul prevăzut la alin. (3) este depășit, cererea se respinge, iar solicitantul este notificat cu privire la restituirea/returnarea documentației tehnice.

(5) Respingerea cererii nu aduce atingere dreptului solicitantului de a depune o nouă solicitare la data la care deține documentația completă.

(6) Solicitantul autorizației de comercializare va fi înștiințat, în scris, în termen de 5 zile de la adoptarea unei decizii favorabile privind acordarea autorizației de comercializare, pe baza raportului de evaluare a documentației tehnice, în termenii specificați la art. 12-18, de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, precum și asupra emiterii autorizației de comercializare.

(7) Autorizația de comercializare conține datele de identificare a produsului medicinal veterinar [nume de înregistrare, compoziție, deținătorul autorizației de comercializare, producătorul sau, după caz, producătorii responsabili de eliberarea seriei de produs finit, clasificarea ATC (vet), mod de eliberare, ambalaj, termen de valabilitate, condiții de păstrare, numărul autorizației de comercializare și tipul procedurii de autorizare] și este însoțită de următoarele anexe:

a) rezumatul caracteristicilor produsului;

b) obligații sau condiții specifice care trebuie îndeplinite de către deținătorul autorizației de comercializare cu privire la calitate, siguranță și eficacitate;

c) informații privind etichetarea;

d) prospectul.

(8) Numărul autorizației de comercializare trebuie să fie înscris pe ambalajul secundar al medicamentului. Numărul alocat este compus din 6 cifre: primele două reprezintă terminația anului curent, iar următoarele patru vor constitui un număr de ordine alocat din Registrul național al produselor medicinale veterinare autorizate în România, care va începe în fiecare an de la 0001.

(9) Dacă în termen de 30 de zile de la înștiințare, solicitantul autorizației de comercializare nu se prezintă la sediul Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar pentru ridicarea autorizației de comercializare emise, aceasta se arhivează conform procedurilor interne ale Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar.

(10) Eliberarea autorizației de comercializare din arhiva Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar se face pe baza unei cereri de eliberare a autorizației de comercializare, în termen de 5 zile de la înregistrarea acesteia.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 27 din titlul III, capitolul III modificat de Art. I, punctul 17. din [Ordinul 22/2011](#))

Art. 28

(1) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor:

a) verifică dacă fabricanții de produse medicinale veterinare din țările terțe sunt capabili să fabrice aceste produse în conformitate cu datele prevăzute la art. 12 alin. (5) lit. d) și/sau să efectueze teste de control în conformitate cu metodele descrise în documentația care însoțește cererea, conform prevederilor art. 12 alin. (5) lit. i);

b) poate, în cazuri justificate, să autorizeze fabricanții și importatorii de produse medicinale veterinare ce provin din țări terțe, să delege unor terți efectuarea anumitor etape ale procesului de fabricație și/sau unele teste de control la care se referă lit. a). În astfel de cazuri Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor trebuie să efectueze controale la unitățile terților desemnați.

(2) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate efectua controale și inspecții dacă apreciază că există motive de suspiciune privind nerespectarea principiilor și ghidurilor de bună practică de fabricație.

Art. 29

(1) La emiterea unei autorizații de comercializare, deținătorul trebuie informat de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar cu privire la rezumatul caracteristicilor produsului pe care l-a autorizat.

(2) Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar verifică dacă informațiile referitoare la produsul medicinal veterinar și, în special cele înscrise pe etichetă și prospect, corespund cu rezumatul caracteristicilor produsului autorizat, la data acordării autorizației de comercializare sau ulterior.

(3) Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar face publică fără întârziere, autorizația de comercializare emisă, împreună cu rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare produs medicinal veterinar autorizat.

(3¹) Produsele medicinale veterinare autorizate pentru comercializare se înscriu în Registrul național al produselor medicinale veterinare autorizate în România și în Nomenclatorul produselor medicinale veterinare autorizate în România.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 29, alin. (3) din titlul III, capitolul III completat de Art. I, punctul 18. din **Ordinul 22/2011**)

(4) Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar întocmește un raport de evaluare și observații privind rezultatele testelor farmaceutice, de siguranță și reziduuri, ale testelor preclinice și clinice pentru produsul medicinal veterinar în cauză. Raportul de evaluare este actualizat pe măsură ce devin disponibile informații noi, importante pentru evaluarea calității, siguranței și eficacității produsului medicinal veterinar în cauză. Acesta face public fără întârziere, raportul de evaluare și motivele care au stat la baza deciziei sale, cu excepția informațiilor confidențiale de natură comercială.

Art. 30

(1) La acordarea autorizației de comercializare se poate impune deținătorului acesteia să indice pe ambalajul primar și/sau pe ambalajul secundar și pe prospect după caz, alte informații importante pentru siguranța sau protecția sănătății, inclusiv precauții speciale de utilizare și orice alte avertizări rezultate din testele clinice și farmacologice prevăzute la art. 12 alin. (5) lit j) și la art. 13-17 sau din experiența dobândită pe parcursul utilizării produsului medicinal veterinar, după comercializarea acestuia.

(2) În situații excepționale, în urma consultării solicitantului, autorizația poate fi acordată cu condiția ca solicitantul să introducă proceduri specifice, în special referitoare la siguranța produsului medicinal veterinar și să notifice la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar orice reacții cauzate de utilizarea acestuia și măsurile care trebuie luate. Astfel de autorizații pot fi acordate numai pentru motive obiective, verificabile. Menținerea autorizației se face doar în baza unei reevaluări anuale a îndeplinirii condițiilor impuse.

Art. 31

~~**(1)** După emiterea unei autorizații de comercializare, deținătorul acesteia trebuie ca pentru metodele de fabricație și control prevăzute de art. 12 alin. (5) lit. d) și i) să țină cont de progresul științific și tehnic și să introducă toate modificările care se impun pentru ca produsul medicinal veterinar să fie fabricat și controlat prin intermediul unor metode științifice general acceptate. Aceste modificări trebuie autorizate de către Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor.~~

(1) După emiterea unei autorizații de comercializare, deținătorul acesteia trebuie ca pentru metodele de fabricație și control prevăzute la art. 12 alin. (5) lit. d) și i) să țină cont de progresul științific și tehnic și să introducă toate modificările care se impun pentru ca produsul medicinal veterinar să fie fabricat și controlat prin intermediul unor metode științifice general acceptate; aceste modificări trebuie autorizate de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar.

▶(la data 12-Oct-2012 Art. 31, alin. (1) din titlul III, capitolul III modificat de Art. I, punctul 2. din **Ordinul 62/2012**)

(2) Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar poate să ceară solicitantului sau deținătorului unei autorizații de comercializare:

a) să furnizeze cantități suficiente de substanțe pentru a efectua controale în scopul identificării prezenței reziduurilor produselor medicinale veterinare în cauză;

b) să-i pună la dispoziție expertiza sa tehnică, pentru a facilita verificarea metodei analitice de detectare a reziduurilor produselor medicinale veterinare, de către Institutul de Igienă și Sănătate Publică Veterinară, conform prevederilor Ordinului președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. **95/2007** pentru aprobarea Normei sanitare veterinare și pentru siguranța alimentelor privind măsurile de supraveghere și control al unor substanțe și al reziduurilor acestora la animalele vii și la produsele de origine animală, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 272 din 24 aprilie 2007, ce transpune în legislația națională Directiva Consiliului 96/23/CE.

~~**(3)** Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să transmită imediat Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar orice informații noi care ar putea duce la modificarea informațiilor și documentelor prevăzute la art. 12 alin. (5), art. 13-15 și art. 18 sau ale anexei la prezenta normă sanitară veterinară. De asemenea, acesta trebuie să informeze imediat Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar despre orice interdicție sau restricție impusă de autoritățile competente ale oricărei țări în care produsul medicinal veterinar este comercializat și despre orice informații noi care ar putea influența evaluarea riscurilor și beneficiilor produsului medicinal veterinar în cauză.~~

(3) Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să transmită imediat Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar orice informații noi care ar putea duce la modificarea informațiilor și documentelor prevăzute la art. 12 alin. (5), art. 13-15 și art. 18 sau ale anexei nr. 1. De asemenea, acesta trebuie să informeze imediat Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar despre orice interdicție sau restricție impusă de autoritățile competente ale oricărei țări în care produsul medicinal veterinar este comercializat și despre orice informații noi care ar putea influența evaluarea riscurilor și beneficiilor produsului medicinal veterinar în cauză.

*(la data 29-Apr-2011 Art. 31, alin. (3) din titlul III, capitolul III modificat de Art. I, punctul 19. din **Ordinul 22/2011**)*

(4) Pentru ca raportul risc - beneficiu să fie evaluat în mod continuu, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar poate solicita în orice moment deținătorului autorizației de comercializare să furnizeze date ce demonstrează că raportul risc - beneficiu rămâne favorabil.

(5) Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să informeze imediat Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar în legătură cu orice modificare pe care intenționează să o aducă informațiilor sau documentelor menționate la art. 12-17.

Art. 32

(1) După acordarea unei autorizații de comercializare, deținătorul acesteia trebuie să informeze Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și

Medicamentelor de Uz Veterinar cu privire la data punerii pe piață a produsului medicinal veterinar în România, luând în considerare diferitele forme de prezentare autorizate.

(2) Deținătorul trebuie să notifice Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar dacă produsul nu mai este comercializat, fie temporar, fie permanent. În afara unor circumstanțe excepționale, această notificare trebuie făcută cu cel puțin 60 de zile înainte de întreruperea punerii pe piață a produsului medicinal veterinar.

(3) La cererea autorității competente, în contextul farmacovigilenței, deținătorul autorizației de comercializare trebuie să furnizeze toate datele privind volumul de vânzări al produsului medicinal veterinar și orice date pe care le deține referitoare la cantitățile prescrise.

Art. 32¹

(1) Orice modificare în termenii unei autorizații de comercializare a unui produs medicinal veterinar acordate conform prevederilor prezentei norme sanitare veterinare trebuie aprobată de Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar. Solicitățile privind modificarea condițiilor autorizațiilor de comercializare acordate pentru produsele medicinale veterinare vor respecta clasificarea prevăzută în Regulamentul (CE) nr. **1.234/2008** al Comisiei din 24 noiembrie 2008 privind examinarea modificării condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață acordate pentru medicamentele de uz uman și veterinar.

(2) Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar va informa Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor asupra modificărilor majore aprobate privind datele din autorizația de comercializare și din anexele la aceasta sau datele din documentația de autorizare.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 32 din titlul III, capitolul III completat de Art. I, punctul 20. din Ordinul 22/2011)

Art. 33

~~**(1)** O autorizație de comercializare este valabilă 5 ani de la data emiterii.~~

~~**(2)** Autorizația de comercializare poate fi reînnoită după 5 ani pe baza unei reevaluări a raportului risc-beneficiu de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, dacă aceasta a eliberat autorizația. În acest scop, cu cel puțin 6 luni înainte de expirarea autorizației de comercializare, în conformitate cu prevederile alin. (1), deținătorul acesteia trebuie să depună la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar o versiune consolidată a dosarului cu privire la calitate, siguranță și eficacitate, inclusiv toate variațiile introduse după acordarea autorizației.~~

~~**(3)** Autorizația de comercializare se reînnoiește, în principiu, pentru o perioadă nelimitată, cu excepția situației în care Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor decide, pe baza unor motive justificate privind farmacovigilența, ca autorizația să fie reînnoită la fiecare 5 ani, în conformitate cu prevederile alin. (2).~~

~~**(4)** Prin derogare de la prevederile alin. (1), dacă produsul medicinal veterinar autorizat nu se comercializează efectiv în termen de 3 ani de la data acordării autorizației de comercializare, aceasta își pierde valabilitatea.~~

~~(5) Prin derogare de la prevederile alin. (1), în cazul în care un produs medicinal veterinar autorizat, comercializat în România, nu mai este prezent pe piață timp de 3 ani consecutiv, autorizația de comercializare acordată pentru acel produs medicinal veterinar își pierde valabilitatea.~~

~~(6) Prin derogare de la prevederile alin. (4) și (5), în situații excepționale referitoare la sănătatea publică sau sănătatea animalelor, la solicitarea Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate să acorde excepții privind valabilitatea autorizației de comercializare. Astfel de excepții trebuie să fie temeinic justificate și se acordă la solicitarea deținătorului autorizației de comercializare.~~

(1) Autorizația de comercializare este valabilă 5 ani de la data emiterii.

(2) Autorizația de comercializare poate fi reînnoită după 5 ani pe baza unei reevaluări a raportului risc-beneficiu de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar. În acest scop, cu cel puțin 6 luni înainte de expirarea autorizației de comercializare, în conformitate cu prevederile alin. (1), deținătorul acesteia trebuie să depună la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar următoarele documente:

a) pentru produsele medicinale veterinare supuse autorizării înainte de 2007, lista consolidată a tuturor documentelor furnizate cu privire la calitate, siguranță și eficacitate, inclusiv toate variațiile introduse după acordarea autorizației de comercializare. Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar poate solicita, în cadrul procedurii de reînnoire a autorizației de comercializare, prezentarea documentelor privind calitatea, siguranța și eficacitatea produselor medicinale veterinare, motivația acesteia fiind făcută în scris celor interesați;

b) pentru produsele medicinale veterinare supuse autorizării începând cu anul 2007, lista consolidată a tuturor documentelor furnizate cu privire la calitate, siguranță și eficacitate, inclusiv toate variațiile introduse după acordarea autorizației de comercializare.

(3) Autorizația de comercializare se reînnoiește pentru o perioadă nedeterminată, cu excepția situației în care Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar decide, pe baza unor motive justificate privind farmacovigilența, ca autorizația să fie reînnoită la fiecare 5 ani, în conformitate cu prevederile alin. (2).

(4) Prin derogare de la prevederile alin. (1), dacă produsul medicinal veterinar autorizat nu se comercializează efectiv în termen de 3 ani de la data acordării autorizației de comercializare, aceasta își pierde valabilitatea.

(5) Prin derogare de la prevederile alin. (1), în cazul în care un produs medicinal veterinar autorizat comercializat în România nu mai este prezent pe piață timp de 3 ani consecutiv, autorizația de comercializare acordată pentru acel produs medicinal veterinar își pierde valabilitatea.

(6) Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar poate să acorde derogări de la prevederile alin. (4) și (5), în situații excepționale referitoare la sănătatea publică sau sănătatea animalelor. Astfel de derogări trebuie să fie temeinic justificate și se acordă la solicitarea deținătorului autorizației de comercializare.

(7) Produsele medicinale veterinare pentru care s-au depus în termenul prevăzut la alin. (2) cereri de reînnoirea autorizației de comercializare pot fi menținute pe piață până la soluționarea cererii de reînnoire a autorizației.

(8) Procedura de autorizare de comercializare a unui produs medicinal veterinar poate fi întreruptă ca urmare a retragerii cererii solicitantului.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 33 din titlul III, capitolul III modificat de Art. I, punctul 21. din **Ordinul 22/2011**)

Art. 34

Acordarea autorizației de comercializare nu exonerează fabricantul și, după caz, deținătorul autorizației de comercializare de răspunderea legală.

Art. 35

(1) Autorizația de comercializare nu se acordă dacă dosarul înaintat pentru obținerea acesteia nu este în conformitate cu prevederile art. 12-17 și art. 19.

(2) Autorizația de comercializare nu se acordă în cazul în care, după verificarea documentelor și specificațiilor menționate la art. 12 și art. 13 alin. (1), se constată că:

a) raportul risc-beneficiu a produsului medicinal veterinar este nefavorabil, în condițiile de utilizare autorizate. Atunci când solicitarea privește un produs medicinal veterinar de uz zootehnic, se va ține seama de beneficiile pentru sănătatea și bunăstarea animalelor, precum și pentru sănătatea publică;

b) efectul terapeutic este insuficient dovedit de către solicitant, în ceea ce privește speciile de animale care urmează să fie tratate;

c) compoziția calitativă sau cantitativă a produsului nu este precizată;

d) perioada de așteptare recomandată de solicitant nu este suficientă pentru a garanta faptul că alimentele obținute de la animalul tratat nu conțin reziduuri ce ar putea constitui un pericol pentru sănătatea publică sau este insuficient justificată;

e) eticheta sau prospectul propus de solicitant nu respectă prevederile prezentei norme sanitare veterinare;

f) produsul medicinal veterinar prezentat pentru comercializare sau utilizare este interzis în baza altor prevederi comunitare.

(3) Atunci când o reglementare comunitară este în curs de adoptare și urmează să fie transpusă în legislația națională, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar poate refuza autorizarea unui produs medicinal veterinar, dacă această măsură este necesară pentru protecția sănătății publice sau a sănătății animalelor.

~~(4) Solicitantul sau deținătorul autorizației de comercializare este responsabil pentru autenticitatea documentelor și datelor prezentate.~~

(4) Solicitantul sau deținătorul autorizației de comercializare este responsabil pentru corectitudinea documentelor și a datelor prezentate.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 35, alin. (4) din titlul III, capitolul III modificat de Art. I, punctul 22. din **Ordinul 22/2011**)

CAPITOLUL IV: Procedura de recunoaștere mutuală și procedura descentralizată

Art. 36

Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar cu acordul Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor trebuie să desemneze pentru un mandat de 3 ani, ce

se poate reînnoi, un reprezentant în grupul de coordonare a procedurilor descrise în prezentul capitol. Reprezentantul Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor poate fi însoțit de experți.

Art. 37

(1) În scopul obținerii unei autorizații de comercializare pentru un produs medicinal veterinar în România și în alte state membre ale Uniunii Europene, solicitantul trebuie să depună cereri însoțite de dosare identice la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar și la autoritățile competente din statele membre respective. Dosarul trebuie să conțină toate informațiile administrative, documentația științifică și tehnică menționată la art. 12-18. Documentele prezentate trebuie să includă o listă a statelor membre ale Uniunii Europene unde a fost depusă cererea. De asemenea, solicitantul trebuie să ceară unui stat membru al Uniunii Europene să acționeze ca "stat membru de referință" și să elaboreze un raport de evaluare a produsului medicinal veterinar în conformitate cu prevederile alin. (2) sau (3). Atunci când este cazul, raportul de evaluare trebuie să conțină o analiză în sensul art. 13 alin. (8) sau al art. 14 alin. (3).

(2) În cazul în care produsul medicinal veterinar este deja autorizat în alt stat membru al Uniunii Europene la momentul depunerii cererii, România acționează ca stat membru interesat și Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar recunoaște autorizația de comercializare acordată de statul membru de referință, conform procedurii comunitare. În acest scop, deținătorul autorizației de comercializare cere statului membru de referință, fie să elaboreze un raport de evaluare privind produsul medicinal veterinar, fie, dacă este cazul, să actualizeze raportul de evaluare existent.

(3) În cazul în care România este statul membru de referință, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar trebuie să elaboreze/actualizeze raportul de evaluare în maximum 90 de zile de la primirea unei cereri valabile. Raportul de evaluare împreună cu rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul aprobate sunt trimise statelor membre interesate și solicitantului.

(4) Dacă produsul medicinal veterinar nu a primit autorizație de comercializare la momentul depunerii cererii la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, în cazul în care România este ales ca stat membru de referință, solicitantul îi cere Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar să întocmească un proiect de raport de evaluare, un proiect al rezumatului caracteristicilor produsului și un proiect de etichetare și prospect. Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, în cazul în care România este stat membru de referință, trebuie să întocmească aceste proiecte în termen de 120 de zile de la primirea unei solicitări valabile și să le trimită statelor membre interesate și solicitantului.

(5) În cazul în care România acționează ca stat membru interesat, în termen de 90 de zile de la primirea documentelor la care se face referire în alin. (2)-(4), Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar aprobă sau respinge raportul de evaluare, rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul și informează solicitantul

și statul membru de referință în consecință. La înregistrarea acordului tuturor părților, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar încheie procedura și îl informează pe solicitant în consecință.

(6) Dacă a fost depusă o cerere potrivit prevederilor alin. (1), Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar trebuie să adopte o decizie în conformitate cu raportul de evaluare, rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul, așa cum au fost autorizate, în termen de 30 de zile de la înștiințarea privind acordul.

Art. 38

(1) Dacă în termenul prevăzut la art. 37 alin. (5), Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar nu poate aproba raportul de evaluare, rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul, datorită unui risc potențial grav pentru sănătatea publică, a animalelor sau pentru mediu, aceasta trebuie să prezinte detaliat motivele și să le comunice statului membru de referință, celorlalte state membre ale Uniunii Europene interesate și solicitantului. Motivele de dezacord se transmit imediat grupului de coordonare. În cazul în care Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar invocă motivele menționate la art. 75 alin. (1), România nu mai este considerată ca stat membru interesat în sensul prezentului capitol.

(2) În cadrul grupului de coordonare, România, prin intermediul reprezentantului desemnat de Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, împreună cu reprezentanții celorlalte state membre ale Uniunii Europene menționate la alin. (1), trebuie să ajungă la un acord cu privire la măsurile ce trebuie luate și să acorde solicitantului posibilitatea de a-și susține punctul de vedere verbal sau în scris. Dacă în termen de 60 de zile de la comunicarea motivelor de dezacord către grupul de coordonare se ajunge la un acord, România, ca stat membru de referință, înregistrează acordul, încheie procedura și informează solicitantul. În acest caz se aplică prevederile art. 37 alin. (6).

(3) Dacă nu se ajunge la un acord în termen de 60 de zile, Agenția Europeană a Medicamentelor este informată imediat, în vederea aplicării procedurii prevăzute la art. 41-43. Informațiile transmise trebuie să definească detaliat obiectul dezacordului și motivele acestuia. O copie a acestor informații se transmite solicitantului.

(4) De îndată ce solicitantul este informat că Agenția Europeană a Medicamentelor a fost sesizată în acest sens, acesta trebuie să transmită Agenției o copie a informațiilor și documentelor menționate în art. 37 alin. (1).

(5) În situația menționată la alin. (3), dacă Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar a aprobat raportul de evaluare, rezumatul caracteristicilor produsului, eticheta și prospectul aprobate de statul membru de referință, la cererea solicitantului, poate acorda autorizația de comercializare pentru produsul medicinal veterinar respectiv, fără a aștepta rezultatul procedurii stabilite la art. 41. În această situație, autorizația este acordată fără a se aduce atingere procedurii menționate anterior.

Art. 39

(1) Atunci când au fost depuse două sau mai multe solicitări potrivit prevederilor art. 12-18 pentru aprobarea comercializării unui anumit produs medicinal veterinar, și dacă Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar și/sau alte autorități competente ale statelor membre ale Uniunii Europene au adoptat decizii divergente privind autorizarea produsului medicinal veterinar sau suspendarea ori retragerea acestuia, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar și/sau alte autorități competente ale statelor membre sau Comisia Europeană sau solicitantul/deținătorul autorizației de comercializare se poate adresa Comitetului pentru Produsele Medicinale Veterinare, pentru aplicarea procedurii prevăzute la art. 41-43.

(2) În vederea armonizării produselor medicinale veterinare autorizate în Uniunea Europeană și pentru consolidarea aplicării prevederilor art. 10 și 11, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar trebuie să transmită grupului de coordonare, o listă a produselor medicinale veterinare pentru care trebuie întocmit un rezumat armonizat al caracteristicilor produsului.

(3) Grupul de coordonare întocmește lista produselor medicinale veterinare, pe baza propunerilor trimise de Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar și de celelalte state membre ale Uniunii Europene și înaintează această listă Comisiei Europene. Produsele medicinale veterinare din această listă fac obiectul prevederilor alin. (1), conform unui calendar stabilit în cooperare cu Agenția Europeană a Medicamentelor.

(4) Comisia Europeană în colaborare cu Agenția Europeană a Medicamentelor și luând în considerare punctele de vedere ale părților interesate, adoptă lista finală și calendarul.

Art. 40

(1) Înainte de adoptarea unei decizii cu privire la o cerere de autorizație de comercializare sau de suspendare sau de retragere sau de orice variații în termenii unei autorizații de comercializare, în cazul în care sunt implicate interesele Uniunii Europene, ținând cont, în special, de informațiile colectate conform Titlului VII, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar/celelalte state membre/Comisia Europeană/solicitantul sau deținătorul autorizației de comercializare se adresează Comitetului pentru Produsele Medicinale Veterinare pentru aplicarea procedurii stabilite la art. 41-43. Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, alt stat membru interesat sau Comisia Europeană trebuie să identifice clar problema care este adresată Comitetului pentru Produsele Medicinale Veterinare spre evaluare și să informeze solicitantul sau deținătorul autorizației de comercializare. Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar și solicitantul sau deținătorul autorizației de comercializare trebuie să înainteze Comitetului pentru Produsele Medicinale Veterinare toate informațiile disponibile referitoare la problema în cauză.

(2) În cazul în care, sesizarea înaintată Comitetului pentru Produsele Medicinale Veterinare se referă la o gamă de produse medicinale veterinare sau la o clasă terapeutică, Agenția Europeană a Medicamentelor poate limita

procedura la anumite părți ale autorizației. În acest caz, art. 44 se aplică acelor produse medicinale veterinare numai în cazul în care acestea fac obiectul procedurilor de autorizare de comercializare prevăzute de prezentul capitol.

Art. 41

Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, solicitantul sau deținătorul autorizației de comercializare primesc de la Agenția Europeană a Medicamentelor, în termen de 15 zile de la adoptare, decizia finală a Comitetului pentru Produsele Medicinale Veterinare împreună cu un raport în care prezintă evaluarea produsului medicinal veterinar și argumentele concluziei rezultate. În cazul unei opinii favorabile acordării sau menținerii unei autorizații de comercializare a produsului medicinal veterinar în cauza, sunt anexate la opinie următoarele documente:

- a)** un proiect al rezumatului caracteristicilor produsului medicinal veterinar menționat la art. 18 care trebuie să reflecte diferențele dintre statele membre ale Uniunii Europene în ceea ce privește condițiile veterinare;
- b)** orice condiții ce afectează autorizația;
- c)** detalii ale condițiilor recomandate sau ale restricțiilor privind utilizarea sigură și eficientă a produsului medicinal veterinar;
- d)** proiecte pentru etichetare și prospect.

Art. 42

În cazul în care decizia Comisiei Europene este de a elibera autorizația de comercializare, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, precum și solicitantul sau deținătorul autorizației de comercializare primesc un proiect de decizie însoțit de documentele prevăzute la art. 41. În cazul în care decizia Comisiei Europene nu este în concordanță cu opinia Agenției Europene a Medicamentelor, proiectul de decizie este însoțit și de o explicație detaliată a motivelor pentru concluziile rezultate.

Art. 43

(1) Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar trebuie să formuleze observațiile scrise privind proiectul de decizie în termen de 22 de zile de la primirea acestuia și să le transmită Comisiei Europene.

(2) Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar poate înainta o solicitare scrisă pentru ca proiectul de decizie să fie discutat în cadrul unei întruniri plene a Comitetului Permanent privind Lanțul Alimentar și Sănătatea Animală.

(3) Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar acordă sau retrage autorizația de comercializare sau introduce variații în termenii autorizației de comercializare, dacă este cazul, pentru a se conforma deciziei Comisiei Europene, în termen de 30 de zile de la notificare. Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor informează Comisia Europeană și Agenția Europeană a Medicamentelor despre aceasta.

Art. 44

Orice cerere din partea deținătorului autorizației de comercializare pentru introducerea de variații în termenii acestei autorizații care a fost acordată

conform prevederilor prezentului capitol, se prezintă autorității competente și celorlalte state membre ale Uniunii Europene care au autorizat anterior produsul medicinal veterinar respectiv.

Art. 45

(1) Dacă Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar consideră că, pentru protecția sănătății publice, a animalelor sau a mediului, este necesară modificarea, suspendarea sau retragerea unei autorizații de comercializare care a fost acordată conform prevederilor prezentului capitol, aceasta transmite propunerea către Agenția Europeană a Medicamentelor pentru aplicarea procedurilor prevăzute la art. 41 - 43.

(2) Fără a aduce atingere prevederile art. 40, în cazuri excepționale, atunci când măsurile de urgență sunt esențiale pentru protejarea sănătății publice, a animalelor sau a mediului, până la adoptarea unei decizii definitive, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar cu acordul Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor poate suspenda comercializarea și utilizarea produsului medicinal veterinar respectiv pe teritoriul României. Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar cu acordul Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor trebuie să informeze Comisia Europeană și celelalte state membre ale Uniunii Europene cu privire la motivele acțiunii sale, cel târziu în următoarea zi lucrătoare.

Art. 46

(1) Prevederile art. 38 alin. (3), (4) și (5) și ale art. 39-43 nu se aplică produselor medicinale veterinare homeopate menționate la art. 21.

(2) Prevederile art. 37-43 nu se aplică produselor medicinale veterinare homeopate menționate la art. 23 alin. (2).

CAPITOLUL V: Procedura independentă națională

Art. 46¹

Procedura independentă națională se aplică pentru produsele medicinale veterinare care nu au primit o autorizație de comercializare în Uniunea Europeană și este limitată doar pentru comercializarea produsului medicinal veterinar în România.

Art. 46²

(1) Solicitanții depun la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, înainte cu minimum 14 zile de data preconizată pentru solicitarea autorizării, un document prin care își anunță intenția privind autorizarea unui produs medicinal veterinar. Modelul formularului se găsește pe site-ul institutului www.icbmv.ro - secțiunea "Formulare".

(2) După minimum 14 zile de la depunerea documentului prevăzut la alin. (1), solicitantul depune o cerere de autorizare însoțită de dosarul tehnic al produsului la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar. Dosarul trebuie să conțină toate informațiile administrative, documentația științifică și tehnică menționată la art. 12-18.

(3) Pentru fiecare formă farmaceutică și concentrație diferită ale unui produs medicinal veterinar prezentat sub aceeași denumire comercială se depune câte o cerere de autorizare de comercializare separată.

Art. 46³

(1) Cererea de autorizare de comercializare trebuie să fie însoțită de câte două mostre de produs finit, prezentate în ambalajele în care urmează a fi comercializate sau în machete ale ambalajelor, cu obligativitatea prezentării la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar a ambalajului final după realizarea primei serii de producție după eliberarea autorizației de comercializare, ori în ambalaje autorizate în țara de origine și prezentate într-o limbă de circulație internațională; dacă produsul medicinal veterinar este prezentat în mai multe mărimi de ambalaj, se depun câte două mostre pentru fiecare mărime.

~~**(2)** În acord cu prevederile art. 27 lit. b), evaluatorul sau Comisia de autorizare a produselor medicinale veterinare poate solicita verificarea metodelor de control utilizate de producător și descrise în specificațiile de calitate, în situațiile în care se constată că documentația analitică nu este întocmită conform cerințelor legale în vigoare. În acest caz solicitantul transmite, în vederea verificărilor de laborator, următoarele materiale: mostre de produs finit prezentate în ambalajele în care urmează a fi comercializate sau în machete ale ambalajelor, în cantitățile necesare pentru a permite verificarea metodologiei prezentate în documentația chimică, farmaceutică și biologică, materia primă folosită/materiile prime folosite, produșii intermediari sau alte componente, dacă este necesar. Dacă produsul medicinal veterinar este prezentat în mai multe mărimi de ambalaj, controlul de laborator se efectuează pe produsul ambalat în cea mai mică mărime de ambalaj.~~

(2) Evaluatorul solicită verificarea metodelor de control utilizate de producător și descrise în specificațiile de calitate ale produsului finit, pentru a se asigura că sunt corespunzătoare; în acest caz, solicitantul transmite, în vederea verificărilor de laborator, mostre de produs finit prezentate în ambalajele în care urmează a fi comercializate sau în machete ale ambalajelor, în cantitățile necesare pentru a permite verificarea metodei de control; dacă produsul medicinal veterinar este prezentat în mai multe mărimi de ambalaj, controlul de laborator se efectuează pe produsul prezentat în ambalajul cu cea mai mică mărime.

*(la data 12-Oct-2012 Art. 46³, alin. (2) din titlul III, capitolul V modificat de Art. I, punctul 3. din **Ordinul 62/2012**)*

(3) În timpul procesului de evaluare a documentației, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar poate solicita efectuarea de către Direcția de specialitate din cadrul Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor a unei inspecții la locul/locurile de producție și/sau a unei inspecții la locul/locurile de desfășurare a testelor preclinice și/sau studiilor clinice.

Art. 46⁴

(1) Documentația pentru autorizația de comercializare trebuie să fie prezentată:

a) în format CD și pe suport hârtie;

b) parțial pe suport hârtie (un singur exemplar pentru documentația chimică, farmaceutică și biologică - partea a II-a, partea a III-a, partea a IV-a) și parțial pe suport electronic (CD) (părțile I A și I B).

(2) În cazul depunerii documentației în format electronic, solicitantul trebuie să prezinte o declarație pe propria răspundere privind conformitatea datelor existente pe suport electronic cu documentația originală.

(3) Documentația trebuie prezentată strict în ordinea prevăzută în anexa nr. 1.

(4) Documentația pentru produsele medicinale veterinare poate fi prezentată în limba română sau engleză.

Art. 46⁵

În termen de 14 zile de la data depunerii solicitării la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar se verifică existența tuturor documentelor necesare, așezarea lor în ordinea solicitată, precum și existența mostrelor de produs finit, dacă este cazul. Dacă documentația și materialele depuse de solicitant sunt prezentate în conformitate cu prezenta normă sanitară veterinară, cererea este validată.

Art. 46⁶

În cazul în care documentația și materialele depuse de solicitant nu sunt în conformitate cu prezenta normă sanitară veterinară, cererea de autorizare de comercializare este respinsă, iar motivul respingerii se notează în registrul de primiri; în cazul în care cererea este respinsă deoarece nu corespunde formalităților solicitate, solicitantul este informat cu privire la respingere în termen de maximum 14 zile de la data depunerii solicitării.

Art. 46⁷

Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar verifică dacă documentația depusă este conformă cu prevederile art. 12-18 și examinează dacă toate condițiile pentru eliberarea autorizației de comercializare sunt îndeplinite.

Art. 46⁸

În cazul în care documentele transmise nu sunt complete, se aplică prevederile art. 27.

Art. 46⁹

Procedura de evaluare a documentației în vederea autorizării se finalizează cu emiterea unui raport de evaluare cu recomandarea pentru autorizare sau a unui raport cu recomandarea de respingere a autorizării.

Art. 46¹⁰

(1) În situația în care se solicită controlul de laborator în cadrul procedurii de autorizare, conform art. 46³ alin. (2), se verifică metodele de control descrise în documentație.

(2) În cazul în care se constată neconformități, în termen de 30 de zile de la data transmiterii documentației către laboratorul oficial pentru controlul medicamentelor, se trimite solicitantului o notificare de completare, în care sunt înscrise toate cerințele referitoare la metodele de control și la numărul de mostre, substanțe de referință necesare controlului de laborator și contravaloarea tarifelor aferente analizelor de laborator.

Art. 46¹¹

După întocmirea rapoartelor de evaluare, acestea, împreună cu rezultatele verificărilor de laborator, după caz, sunt analizate și se decide asupra eliberării autorizației de comercializare.

Art. 46¹²

Dacă raportul de evaluare este favorabil, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar emite autorizația de comercializare în termen de maximum 10 zile lucrătoare.

☐ **Art. 46¹³**

(1) În cazul unei opinii nefavorabile a Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, solicitantul este anunțat în scris despre respingerea autorizării produsului medicinal veterinar în cauză. Respingerea este însoțită de un raport justificativ, care se bazează pe concluziile raportului de evaluare.

(2) În termen de 30 de zile de la primirea raportului de respingere, solicitantul poate transmite Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar o contestație care trebuie să fie însoțită de justificări detaliate pentru susținerea acesteia.

(3) În termen de 30 de zile de la primirea contestației și a documentelor justificative, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar trebuie să comunice un răspuns privind soluționarea contestației.

(4) Solicitantul poate contesta răspunsul Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar prevăzut la alin. (3) la instanța de contencios administrativ competentă.

☐ **Art. 46¹⁴**

Autorizația de comercializare poate fi reînnoită la cererea deținătorului acesteia conform prevederilor art. 33.

▶(la data 29-Apr-2011 titlul III, capitolul IV completat de Art. I, punctul 23. din [Ordinul 22/2011](#))

☐ **TITLUL IV: FABRICAȚIE ȘI IMPORT**

☐ **Art. 47**

(1) Fabricarea produselor medicinale veterinare pe teritoriul României se efectuează numai de către deținătorul unei autorizații de fabricație. Această autorizație este necesară și pentru produsele medicinale veterinare destinate exportului.

~~(2) Autorizația de fabricație este obligatorie atât pentru fabricația parțială, cât și pentru fabricarea totală, precum și pentru diferitele procese de divizare, ambalare sau prezentare. Autorizația de fabricație nu este obligatorie pentru procesele de preparare, divizare, modificările de ambalare sau prezentare efectuate pentru vânzarea cu amănuntul, de către personalul de specialitate din farmacii autorizate în acest sens sau de către persoane autorizate în România să efectueze astfel de procese.~~

(2) Autorizația de fabricație este necesară atât pentru fabricarea parțială, cât și pentru fabricarea totală, precum și pentru diferitele procese de divizare, ambalare sau prezentare. Autorizația de fabricație nu este necesară pentru prepararea, separarea, modificările ambalajului sau prezentării, dacă aceste procese se realizează, doar pentru furnizarea cu amănuntul, de către personalul de specialitate din farmacii autorizate sanitar-veterinar ori de către persoanele autorizate să desfășoare aceste activități în România.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 47, alin. (2) din titlul IV modificat de Art. I, punctul 24. din [Ordinul 22/2011](#))

(3) Autorizația de fabricație este obligatorie pentru importurile din țările terțe în România. Prevederile prezentului titlu, precum și prevederile art. 87 se aplică în mod similar importuri ca și pentru fabricație.

(4) Produsul medicinal veterinar introdus pe teritoriul României dintr-o țară terță și destinat altui stat membru al Uniunii Europene, trebuie să fie însoțit de o copie a autorizației de fabricație.

(5) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor trebuie să înainteze Agenției Europene a Medicamentelor o copie a autorizațiilor de fabricație menționate la alin. (1), pentru introducerea în baza de date a Uniunii Europene menționată la art. 84 alin. (8).

Art. 48

(1) Pentru obținerea autorizației de fabricație, solicitantul trebuie să îndeplinească cel puțin următoarele cerințe:

a) să specifice produsele medicinale veterinare și formele farmaceutice care urmează să fie fabricate sau importate și, de asemenea, locul unde acestea urmează să fie fabricate și/sau controlate;

~~**b)** să dispună, pentru fabricarea sau importul produselor medicinale veterinare menționate la lit. a), de spații, echipament tehnic, posibilități de control adecvate și suficiente în conformitate cu prevederile legale stabilite de Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor, atât în ceea ce privește fabricarea și controlul, cât și depozitarea produselor respective, conform prevederilor art. 28. Pentru testări speciale, controlul calității produselor medicinale veterinare se poate realiza pe bază de contract încheiat între unitatea de producție și o altă unitate de control, în afara locului de producție, în unități de control autorizate de Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor.~~

b) să dispună, pentru fabricarea sau importul produselor medicinale veterinare menționate la lit. a), de spații, echipamente tehnice și posibilități de control corespunzătoare și suficiente în laboratoare autorizate sanitar-veterinar și în conformitate cu prevederile legale stabilite de Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor, atât în ceea ce privește fabricarea și controlul, cât și depozitarea produselor respective, conform prevederilor art. 28. Pentru testări speciale, controlul calității produselor medicinale veterinare se poate realiza pe bază de contract încheiat între unitatea de producție și o altă unitate de control, în afara locului de producție, în unități de control autorizate de Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor;

*(la data 29-Apr-2011 Art. 48, alin. (1), litera B. din titlul IV modificat de Art. I, punctul 25. din **Ordinul 22/2011**)*

c) să dispună, cel puțin de serviciile unei persoane calificate, în sensul art. 56.

(2) Solicitantul trebuie să anexeze la cererea sa documente doveditoare pentru cele declarate potrivit alin. (1).

Art. 49

~~**(1)** Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor emite autorizația de fabricație al cărei model este prevăzut în anexa nr. 3 numai după ce a stabilit exactitatea informațiilor furnizate în conformitate cu~~

~~prevederile art. 48, prin intermediul unui control efectuat de reprezentanții acesteia.~~

(1) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor emite autorizația de fabricație al cărei model este prevăzut în anexa nr. 3, care face parte integrantă din prezenta normă sanitară veterinară, numai după ce a stabilit autenticitatea informațiilor furnizate în conformitate cu prevederile art. 48, prin intermediul unui control efectuat de reprezentanții acesteia.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 49, alin. (1) din titlul IV modificat de Art. I, punctul 26. din **Ordinul 22/2011**)

(2) Pentru a se asigura că sunt îndeplinite cerințele prevăzute la art. 48, emiterea autorizației de fabricație poate fi condiționată de îndeplinirea anumitor obligații impuse, fie la momentul acordării autorizației, fie la o dată ulterioară.

~~**(3)** Autorizația de fabricație se acordă numai pentru spațiile, produsele medicinale veterinare și formele farmaceutice specificate în solicitarea respectivă și este valabilă 3 ani.~~

(3) Autorizația de fabricație se acordă numai pentru spațiile, produsele medicinale veterinare și formele farmaceutice specificate în solicitarea respectivă și este valabilă atât timp cât îndeplinește condițiile prevăzute în legislație.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 49, alin. (3) din titlul IV modificat de Art. I, punctul 26. din **Ordinul 22/2011**)

Art. 50

~~Termenul necesar pentru procedura de acordare a autorizației de fabricație este de maximum 90 de zile, de la data înregistrării unei solicitări valabile la Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor – Direcția de control și coordonare a activității farmaceutice veterinare.~~

Termenul necesar pentru procedura de acordare a autorizației de fabricație este de maximum 90 de zile de la data înregistrării cererii la Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 50 din titlul IV modificat de Art. I, punctul 27. din **Ordinul 22/2011**)

Art. 51

Dacă deținătorul autorizației de fabricație solicită o modificare în datele menționate la art. 48 alin. (1) lit. a) și b), termenul maxim necesar pentru procedura aferentă acestei solicitări este de 30 de zile. În situații excepționale, termenul poate fi extins până la 90 zile.

Art. 52

Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate cere solicitantului informații suplimentare referitoare la datele furnizate conform art. 48 și la persoana calificată menționată la art. 56. Atunci când Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor își exercită acest drept, aplicarea termenelor menționate la art. 50 și 51 trebuie suspendată până la prezentarea datelor suplimentare solicitate.

Art. 53

Deținătorul autorizației de fabricație este obligat:

a) să dispună de serviciile unui personal care să corespundă prevederilor legale naționale, atât în ceea ce privește fabricația, cât și controlul;

~~b) să distribuie produsele medicinale veterinare autorizate numai în conformitate cu legislația națională;~~

b) să furnizeze produsele medicinale veterinare autorizate numai în conformitate cu legislația națională;

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 53, litera B. din titlul IV modificat de Art. I, punctul 28. din Ordinul 22/2011)

~~c) să notifice în prealabil autorității competente modificările pe care dorește să le efectueze în datele furnizate conform art. 48. Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor trebuie să fie informată imediat dacă persoana calificată menționată la art. 56 este înlocuită în mod neprevăzut;~~

c) să notifice anticipat autorității competente informațiile privind modificările pe care dorește să le efectueze în datele furnizate conform art. 48. Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor trebuie să fie informată imediat dacă persoana calificată menționată la art. 56 este înlocuită în mod neprevăzut;

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 53, litera C. din titlul IV modificat de Art. I, punctul 28. din Ordinul 22/2011)

d) să permită reprezentanților autorității competente accesul în orice moment în unitățile sale,

e) să permită persoanei calificate, menționată la art. 56 să-și îndeplinească atribuțiile de serviciu, prin punerea la dispoziția acesteia a tuturor mijloacelor necesare;

f) să respecte principiile și regulile de bună practică de fabricație pentru produse medicinale veterinare și să utilizeze ca materii prime numai substanțele active fabricate conform regulilor de bună practică de fabricație pentru materii prime;

~~**g) să păstreze evidența produselor medicinale veterinare furnizate de acesta, inclusiv probe, conform legislației țărilor de destinație. Fiecare tranzacție trebuie înregistrată și însoțită cel puțin de următoarele informații:**~~

~~(i) data;~~

~~(ii) denumirea produsului medicinal veterinar;~~

~~(iii) cantitatea furnizată;~~

~~(iv) numele și adresa destinatarului;~~

~~(v) numărul lotului.~~

g) să păstreze evidența produselor medicinale veterinare furnizate de acesta, inclusiv probe, conform legislației țărilor de destinație. Pentru fiecare tranzacție, indiferent dacă face sau nu obiectul unei plăți, trebuie înregistrate următoarele informații:

(i) data;

(ii) denumirea produsului medicinal veterinar;

(iii) cantitatea furnizată;

(iv) numele și adresa destinatarului;

(v) numărul lotului.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 53, litera G. din titlul IV modificat de Art. I, punctul 28. din Ordinul 22/2011)

h) Evidențele menționate la lit. g) trebuie păstrate cel puțin 3 ani și puse la dispoziția autorităților competente în vederea inspecției.

Art. 54

~~În scopul prezentei norme sanitare veterinare, fabricarea substanțelor active utilizate ca materii prime include, atât fabricația parțială sau totală sau importul unei substanțe active utilizată ca materie primă așa cum este definită în partea a II-a lit. C a anexei nr. 1, cât și diferitele procese de divizare, ambalare sau prezentare ce preced încorporarea într-un produs medicinal veterinar, inclusiv reambalarea sau reetichetarea efectuate de distribuitorii de materie primă.~~

În scopul prezentei norme sanitare veterinare, fabricarea substanțelor active utilizate ca materii prime include atât fabricația parțială sau totală ori importul unei substanțe active utilizate ca materie primă, așa cum este definită în partea a II-a lit. C a anexei nr. 1, cât și diferitele procese de divizare, ambalare sau prezentare ce precedă încorporarea într-un produs medicinal veterinar, inclusiv reambalarea, efectuate de furnizorii de materii prime.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 54 din titlul IV modificat de Art. I, punctul 29. din [Ordinul 22/2011](#))

Art. 55

~~Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor aplică prevederile ghidurilor publicate de Comisia Europeană privind forma și conținutul autorizației prevăzute la art. 47 alin. (1), a rapoartelor prevăzute la art. 84 alin. (5), forma și conținutul certificatului de bună practică de fabricație prevăzut la art. 84 alin. (7).~~

(1) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor aplică prevederile ghidurilor publicate de Comisia Europeană privind forma și conținutul autorizației prevăzute la art. 47 alin. (1), a rapoartelor prevăzute la art. 84 alin. (5), forma și conținutul certificatului de bună practică de fabricație prevăzut la alin. (2).

(2) Dacă în urma inspecției se constată că producătorul respectă principiile și ghidurile de bună practică de fabricație menționate la alin. (1), în termen de 90 de zile de la inspecție, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor emite un certificat de bună practică de fabricație pentru procesul de fabricație/forma farmaceutică produsă de fabricantul respectiv. Dacă inspecțiile sunt efectuate ca parte a procedurii de certificare pentru monografiile din Farmacopeea europeană, se întocmește un certificat de bună practică de fabricație/de conformitate.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 55 din titlul IV modificat de Art. I, punctul 30. din [Ordinul 22/2011](#))

Art. 56

~~**(1)** Deținătorul autorizației de fabricație trebuie să aibă la dispoziție permanent și în mod continuu personal calificat care îndeplinește condițiile prevăzute la art. 57 și care este responsabil de îndeplinirea sarcinilor menționate la art. 59.~~

~~**(2)** În cazul în care deținătorul autorizației de fabricație îndeplinește personal condițiile prevăzute la art. 57, acesta poate să și asume responsabilitatea prevăzută la alin.~~

(1) Deținătorul autorizației de fabricație trebuie să dispună permanent și continuu de serviciile cel puțin ale unei persoane calificate care îndeplinește condițiile stabilite la art. 57 și este responsabilă de îndeplinirea sarcinilor menționate la art. 59.

(2)În cazul în care deținătorul autorizației de fabricație îndeplinește personal condițiile prevăzute la art. 57, acesta poate să își asume responsabilitatea prevăzută la alin. (1).

(la data 29-Apr-2011 Art. 56 din titlul IV modificat de Art. I, punctul 31. din [Ordinul 22/2011](#))

Art. 57

~~**(1)**Personalul calificat menționat la art. 56 alin. (1) îndeplinește condițiile de calificare specificate la alin. (2) și (8).~~

(1)Persoana calificată prevăzută la art. 56 alin. (1) îndeplinește condițiile de calificare specificate la alin. (2)-(8).

(la data 29-Apr-2011 Art. 57, alin. (1) din titlul IV modificat de Art. I, punctul 32. din [Ordinul 22/2011](#))

(2)Persoana calificată trebuie să dețină o diplomă, un certificat sau alt document oficial de calificare, dobândită la terminarea unor studii universitare, ori a unui curs recunoscut ca echivalent de către România, pe o perioadă de cel puțin 4 ani de studii teoretice și practice în una din următoarele discipline științifice: farmacie, medicină, medicină veterinară, chimie, chimie și tehnologie farmaceutică, biologie și biochimie.

(3)Prin derogare de la prevederile alin. (2), durata minimă a cursului universitar poate fi de 3 ani și jumătate, atunci când cursul este urmat de o perioadă de instruire teoretică și practică de cel puțin 1 an și include o perioadă de instruire de cel puțin 6 luni într-o farmacie deschisă publicului, perioadă finalizată cu o examinare la nivel universitar.

(4)În cazul în care în România funcționează universități sau cursuri echivalente recunoscute și atunci când unul dintre acestea are durata de 4 ani și celălalt de 3 ani, diploma, certificatul sau alt document oficial de calificare acordat la absolvirea cursului universitar de 3 ani sau a echivalentului său recunoscut, se consideră că îndeplinește condiția de durată prevăzută la alin. (3), în măsura în care diplomele, certificatele sau alte documente oficiale de calificare acordate la încheierea ambelor cursuri sunt recunoscute ca echivalente de către România.

(5)Cursul trebuie să includă o instruire teoretică și practică care are la bază cel puțin următoarele discipline de bază:

a)fizică experimentală,

b)chimie generală și chimie anorganică,

c)chimie organică,

d)chimie analitică,

e)chimie farmaceutică, inclusiv analiza produselor medicinale,

f)biochimie generală și aplicată (medicală),

g)fiziologie,

h)microbiologie,

i)farmacologie,

j)tehnologie farmaceutică,

k)toxicologie,

l)farmacognozie - studiul compoziției și efectelor principiilor active ale substanțelor naturale din plante și produse de origine animală.

(6)Instruirea în aceste domenii trebuie să fie echilibrată, astfel încât să permită persoanei în cauză îndeplinirea prevederilor art. 59.

(7) Atunci când unele diplome, certificate sau alte documente oficiale de calificare menționate la prezentul alineat nu îndeplinesc criteriile stabilite anterior, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor verifică dacă persoana în cauză prezintă dovada că are cunoștințele necesare fabricației și controlului produselor medicinale veterinare.

(8) Persoana calificată trebuie să aibă experiență practică dobândită pe parcursul a cel puțin 2 ani, în una sau mai multe unități producătoare autorizate în activitățile de analiză calitativă a produselor medicinale, de analiză cantitativă a substanțelor active și de testare și control, necesare pentru asigurarea calității produselor medicinale veterinare.

(9) Prin derogare de la alin. (8), durata experienței practice solicitate poate fi redusă cu un an în cazul în care un curs universitar durează cel puțin 5 ani și cu un an și jumătate în cazul în care cursul durează cel puțin 6 ani.

Art. 58

(1) În cazul în care la data intrării în vigoare a prezentei norme, o persoană desfășoară în România activitățile menționate la art. 56 alin. (1), fără a se conforma prevederilor art. 57, poate să presteze în continuare acele activități.

(2) Titularul unei diplome, certificat sau a altui document oficial de calificare dobândite la terminarea unor studii universitare sau a unor studii recunoscute ca echivalente de către România într-o disciplină științifică care să-i permită să desfășoare activitățile persoanei menționate la art. 56, în conformitate cu legislația în vigoare, poate fi considerat calificat pentru a îndeplini în România atribuțiile persoanei la care se referă art. 56.

Art. 59

~~**(1)** Fără a prejudicia relația cu deținătorul autorizației de fabricație, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor verifică dacă persoana calificată menționată la art. 56 este competentă, în contextul procedurilor prevăzute la art. 60, pentru următoarele:~~ **(1)** Fără a prejudicia relația cu deținătorul autorizației de fabricație, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor verifică dacă persoana calificată menționată la art. 56 este competentă și își îndeplinește atribuțiile, în contextul procedurilor prevăzute la art. 60, pentru următoarele: *(la data 29-Apr-2011 Art. 59, alin. (1) din titlul IV modificat de Art. I, punctul 33. din Ordinul 22/2011)*

~~**a)** în cazul produselor medicinale veterinare fabricate în România, fiecare lot de produse medicinale veterinare a fost fabricat și controlat în conformitate cu legislația în vigoare și cu cerințele autorizației de comercializare;~~

a) în cazul produselor medicinale veterinare fabricate în România, fiecare lot de produse medicinale veterinare a fost fabricat și controlat, pentru asigurarea calității, în conformitate cu legislația în vigoare și cu cerințele autorizației de comercializare, fiind interzisă livrarea lotului înaintea obținerii buletinului de analiză;

(la data 29-Apr-2011 Art. 59, alin. (1), litera A. din titlul IV modificat de Art. I, punctul 33. din Ordinul 22/2011)

b) în cazul produselor medicinale veterinare provenite din țări terțe sau din comerțul intra-comunitar, fiecare lot de producție este supus în România unei analize calitative complete, unei analize cantitative cel puțin a tuturor

substanțelor active și a oricăror altor teste sau controale necesare pentru asigurarea calității produselor medicinale veterinare, în conformitate cu cerințele autorizației de comercializare.

(2) Loturile de produse medicinale veterinare care au fost supuse unor astfel de controale într-un alt stat membru al Uniunii Europene, sunt exceptate de la efectuarea controalelor menționate la alin. (1), lit. b), dacă acestea sunt comercializate în România și sunt însoțite de rapoartele de control semnate de persoana calificată.

(3) În cazul produselor medicinale veterinare importate dintr-o țară terță, atunci când au fost încheiate acorduri între Uniunea Europeană și țara exportatoare, pentru a se asigura că fabricantul produsului medicinal veterinar aplică standarde de bună practică de fabricație cel puțin echivalente cu cele stabilite de Uniunea Europeană și controalele menționate la alin. (1), lit. b) au fost efectuate în țara exportatoare, persoana calificată poate fi absolvită de responsabilitatea de a efectua acele controale.

(4) Atunci când produsele medicinale veterinare sunt comercializate, persoana calificată trebuie să certifice, într-un registru sau într-un document echivalent, că fiecare lot de producție îndeplinește prevederile prezentului articol. Registrul sau documentul echivalent trebuie actualizat pe măsură ce sunt efectuate operațiunile și trebuie să fie pus la dispoziția autorității competente pentru o perioadă de cel puțin 5 ani.

Art. 60

(1) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor verifică dacă persoanele calificate îndeplinesc condițiile prevăzute la art. 56, fie prin intermediul unor măsuri administrative corespunzătoare, fie prin respectarea de către aceste persoane a unui cod deontologic profesional.

(2) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate dispune suspendarea unei persoane calificate, în cazul neîndeplinirii obligațiilor sale, la data începerii procedurilor administrative sau disciplinare împotriva acesteia.

Art. 61

Prevederile Titlului IV se aplică și produselor medicinale veterinare homeopate.

TITLUL V: ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Art. 62

~~(1) Autorizarea ambalajului primar și secundar al produselor medicinale veterinare, cu excepția celor menționate la art. 21 alin. (1) se realizează de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar. Pe ambalaje trebuie să fie înscrise, cu caractere lizibile, în conformitate cu prevederile art. 12-17 și cu rezumatul caracteristicilor produsului următoarele informații:~~ (1) Autorizarea ambalajului primar și secundar al produselor medicinale veterinare, cu excepția celor menționate la art. 21 alin. (1), se realizează de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar. Pe ambalaje trebuie să fie înscrise, cu caractere stanțate lizibile, în conformitate cu prevederile art. 12-17 și cu rezumatul caracteristicilor produsului, următoarele informații: ▶(la data 29-Apr-2011 Art. 62, alin. (1) din titlul V modificat de Art. I, punctul 34. din [Ordinul 22/2011](#))

a) denumirea produsului medicinal veterinar, urmată de concentrație și de forma farmaceutică. Denumirea comună trebuie înscrisă în cazul în care produsul medicinal veterinar conține numai o substanță activă, iar denumirea acestuia este inventată;

b) substanțele active exprimate calitativ și cantitativ pe unitate de doză sau în funcție de forma de administrare pentru un volum dat sau o greutate dată, folosind denumirile lor comune;

c) numărul lotului/seriei de fabricație;

d) numărul autorizației de comercializare;

e) numele sau denumirea firmei, adresa deținătorului autorizației de comercializare și după caz, al reprezentantului desemnat de către deținătorului autorizației de comercializare;

f) speciile de animale cărora le este destinat produsul medicinal veterinar, metoda și calea de administrare. Se lasă spațiu pentru indicarea dozei prescrise;

g) perioada de așteptare pentru produsele medicinale veterinare destinate speciilor de animale de la care se obțin alimente, pentru toate speciile în cauză și pentru alimentele provenite de la acestea (carne și organe, ouă, lapte, miere), inclusiv speciile pentru care perioada de așteptare este zero;

h) data de expirare: lună/an;

i) condiții speciale de păstrare, dacă este cazul;

j) precauții speciale privind eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din produsele medicinale veterinare printr-un sistem de colectare autorizat;

k) informații care trebuie specificate în conformitate cu art. 30 alin. (1), dacă este cazul;

~~**l)** mențiunea "Numai pentru uz veterinar" sau în cazul produselor medicinale menționate la art. 71, mențiunea "Numai pentru uz veterinar se va elibera numai cu prescripție veterinară".~~

l) mențiunea "Numai pentru uz veterinar" sau, în cazul produselor medicinale menționate la art. 71, mențiunea "Numai pentru uz veterinar - se va elibera numai cu prescripție medicală veterinară";

(la data 29-Apr-2011 Art. 62, alin. (1), litera L. din titlul V modificat de Art. I, punctul 34. din Ordinul 22/2011)

(2) Indicarea formei farmaceutice și a conținutului produsului, exprimat prin greutate, volum sau număr de doze, este obligatorie numai pe ambalajul exterior.

~~**(3)** În măsura în care acestea se referă la compoziția calitativă și cantitativă a produselor medicinale veterinare, cu privire la substanțele active.~~

~~Prevederile de la titlul I partea I lit. A din anexa la normă sanitară veterinară se aplică datelor menționate la alin. (1) lit. b) referitoare la compoziția calitativă și cantitativă în substanțe active a produselor medicinale veterinare,~~

(3) În măsura în care acestea se referă la compoziția calitativă și cantitativă a produselor medicinale veterinare, cu privire la substanțele active.

Prevederile de la titlul I partea I lit. A din anexa nr. 1 se aplică datelor menționate la alin. (1) lit. b) referitoare la compoziția calitativă și cantitativă în substanțe active a produselor medicinale veterinare.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 62, alin. (3) din titlul V modificat de Art. I, punctul 34. din **Ordinul 22/2011**)

(4) Datele menționate la alin. (1) lit. f)-l) trebuie indicate pe ambalajul exterior și pe flaconul produselor medicinale veterinare în limbile țărilor în care acestea sunt comercializate.

(5) În cazul produselor medicinale veterinare autorizate în baza Regulamentului Parlamentului European și al Consiliului nr. 726/2004/CE, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de uz Veterinar poate permite sau solicita ca pe ambalajul secundar să fie înscrise informații suplimentare referitoare la distribuția, posesia, vânzarea sau orice alte precauții necesare, cu condiția ca astfel de informații să nu contravină dreptului comunitar, termenilor autorizației de comercializare și să nu fie promoționale. Aceste informații suplimentare se înscriu pe ambalajul secundar într-o bandă cu margine albastră, pentru a fi separate de informațiile menționate la alin. (1).

☐**(6)** Pe eticheta și în prospectul produselor medicinale veterinare menționate la alin. (5), trebuie să fie înscrise, într-o bandă cu margine albastră, următoarele mențiuni, după caz:

a) se eliberează pe bază de prescripție medicală cu rețineră în farmacie: PRF;
b) se eliberează pe bază de prescripție medicală specială cu timbru sec: PTS;
c) simbolul internațional de avertizare sau pictograma pentru materiale inflamabile în cazul produselor medicinale veterinare care conțin materiale inflamabile.

d) se eliberează fără prescripție medicală (OTC);

e) produsul medicinal veterinar conține o substanță narcotică;

f) produsul medicinal veterinar conține o substanță psihotropă.

▶(la data 12-Oct-2012 Art. 62, alin. (6), litera C. din titlul V completat de Art. I, punctul 4. din **Ordinul 62/2012**)

☐**Art. 63**

☐**(1)** În cazul produselor sub formă de fiole, pe ambalajul secundar se înscriu informațiile menționate la art. 62 alin. (1), iar pe ambalajul primar se înscriu obligatoriu următoarele informații:

a) denumirea produsului medicinal veterinar,

b) cantitatea de substanțe active,

c) calea de administrare,

d) numărul lotului/seriei de fabricație,

e) data expirării,

f) mențiunea: "numai pentru uz veterinar".

(2) Pe ambalajele primare de mici dimensiuni care conțin o doză unică, altele decât fiolele, pe care nu este posibilă înscrierea informațiilor menționate la alin. (1), se înscriu datele menționate la art. 62 alin. (1)-(3) numai pe ambalajul secundar.

(3) Informațiile menționate la alin. (1) lit. c) și f) trebuie înscrise pe ambalajul primar și secundar al produselor medicinale veterinare în limbile țărilor în care acestea sunt comercializate.

☐**Art. 64**

În lipsa ambalajului secundar, toate informațiile ce trebuie menționate pe acest ambalaj conform prevederilor art. 62 și 63, trebuie menționate pe ambalajul primar.

Art. 65

(1) Includerea în ambalajul tuturor produselor medicinale veterinare a prospectului este obligatorie, cu excepția cazului în care toate informațiile prevăzute la prezentul articol sunt direct inscripționate pe ambalajul secundar sau primar. Prospectul trebuie să corespundă produsului medicinal veterinar pe care îl însoțește. Prospectul trebuie redactat în termeni ușor de înțeles pentru public, în limba română sau în limba statului membru al Uniunii Europene în care este comercializat produsul medicinal veterinar respectiv.

(2) Aceste prevederi nu restricționează posibilitatea ca prospectul să fie prezentat în mai multe limbi, cu condiția ca în toate limbile folosite să apară aceleași informații.

(3) Dacă produsele medicinale veterinare sunt destinate administrării numai de către un medic veterinar, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate acorda excepții de la obligația prezenței anumitor informații pe etichetă și prospect și de la obligația ca prospectul să fie redactat în limba română.

(4) Prospectul trebuie să fie aprobat de Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de uz Veterinar și trebuie să conțină cel puțin următoarele informații în ordinea indicată, conform art. 12-17 și rezumatul caracteristicilor produsului supus spre aprobare:

a) numele și adresa deținătorului autorizației de comercializare, a fabricantului și după caz, a reprezentantului deținătorului autorizației de comercializare;

b) denumirea produsului medicinal veterinar, urmată de concentrație și de forma farmaceutică. Denumirea comună trebuie înscrisă în cazul în care produsul medicinal veterinar conține numai o substanță activă, iar denumirea acestuia este inventată. În cazul în care produsul medicinal veterinar este autorizat în conformitate cu procedura prevăzută la art. 36-46 sub diferite denumiri în statele membre ale Uniunii Europene implicate, trebuie prezentată o listă a denumirilor autorizate în fiecare stat membru al Uniunii Europene.

c) indicațiile terapeutice;

d) contraindicațiile și reacțiile adverse, în măsura în care aceste informații sunt necesare pentru utilizarea produsului medicinal veterinar;

e) speciile de animale la care se poate utiliza produsul medicinal veterinar, doza pentru fiecare specie, metoda, calea și modul de administrare;

f) perioada de așteptare, chiar dacă aceasta este zero, în cazul produselor medicinale veterinare administrate animalelor de la care se obțin produse alimentare;

g) precauțiile speciale pentru depozitare, dacă este cazul;

h) informațiile solicitate la art. 30 alin. (1), dacă este cazul;

i) precauțiile speciale privind eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din produsele medicinale veterinare, dacă este cazul;

Art. 66

Dacă prevederile prezentului titlu nu sunt respectate de către deținătorul autorizației de comercializare și notificarea adresată acestuia de către

Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de uz Veterinar a rămas fără efect, acesta poate suspenda sau retrage autorizația de comercializare.

Art. 67

Prevederile prezentului titlu se aplică fără a afecta stabilirea prețurilor pentru produsele medicinale veterinare, drepturile de proprietate industrială și reglementările autorității competente referitoare la distribuția produselor medicinale veterinare.

Art. 68

(1) Produsele medicinale veterinare homeopate trebuie să fie etichetate în conformitate cu prevederile prezentului titlu și identificate prin includerea pe etichetele acestora, într-o formă clar lizibilă, a mențiunii: "produs medicinal veterinar homeopat".

(2) Fără a se aduce atingere prevederilor alin. (1) suplimentar față de mențiunea distinctă: "produs medicinal veterinar homeopat fără indicații terapeutice aprobate", eticheta și după caz, prospectul produselor medicinale veterinare homeopate prevăzute la art. 21 alin. (1), trebuie să cuprindă în mod obligatoriu următoarele informații:

a) denumirea științifică a stocului/stocurilor, urmată de gradul de diluție, utilizând simbolurile din Farmacopeea utilizată conform art. 1 pct. 6. În cazul în care produsul medicinal veterinar homeopat este compus din mai multe stocuri, eticheta poate menționa o denumire inventată, suplimentar față de denumirile științifice ale stocurilor,

b) numele și adresa deținătorului autorizației de comercializare și al fabricantului, atunci când este cazul,

c) metoda de administrare și, după caz, calea de administrare,

d) data expirării: luna și anul,

e) forma farmaceutică,

f) conținutul pe ambalaj,

g) precauțiile speciale de depozitare, după caz,

h) speciile țintă,

i) un avertisment special pentru produsul medicinal veterinar, dacă este cazul,

j) numărul lotului/seriei de fabricație,

k) numărul autorizației de comercializare.

TITLUL VI: DEȚINEREA, DISTRIBUȚIA ȘI LIVRAREA PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE

Art. 69

~~(1) Distribuția en-gros a produselor medicinale veterinare se face în baza unei autorizații de distribuție eliberată de Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor—Direcția de control și coordonare a activității farmaceutice veterinare. Procedura de acordare a acestei autorizații nu trebuie să depășească 90 zile de la data înregistrării unei cereri valabile. Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate acorda, la cerere, derogări cu privire la distribuția en-gros, în cazul livrării de cantități mici de produse medicinale veterinare de la un vânzător cu amănuntul la altul.~~

(1) Distribuția angro a produselor medicinale veterinare se face în baza unei autorizații de distribuție eliberate de direcția sanitar-veterinară și pentru siguranța alimentelor județeană, respectiv a municipiului București; procedura de acordare a acestei autorizații nu trebuie să depășească 90 de zile de la data înregistrării unei cereri. Direcția sanitar-veterinară și pentru siguranța alimentelor județeană, respectiv a municipiului București, după îndeplinirea procedurilor legale, va solicita un număr unic eliberat de către direcția de specialitate din cadrul Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 69, alin. (1) din titlul VI modificat de Art. I, punctul 35. din **Ordinul 22/2011**)

(2) Pentru a obține autorizația de distribuție, solicitantul trebuie să aibă personal calificat din punct de vedere tehnic, spații, instalații și echipamente care să asigure depozitarea și manipularea produselor medicinale veterinare, conform prevederilor legislației în vigoare.

☐**(3)** Deținătorul autorizației de distribuție este obligat să țină evidența intrărilor și ieșirilor de produse medicinale veterinare și să înregistreze următoarele informații:

a) data operațiunii efectuate,

b) denumirea produsului medicinal veterinar, țara de origine și numele fabricantului,

c) numărul lotului/seriei și data expirării,

d) cantitatea recepționată sau livrată,

e) numele și adresa furnizorului și a destinatarului.

(4) Cel puțin o dată pe an trebuie efectuate activități de audit pentru compararea cantităților de produse medicinale veterinare achiziționate și livrate cu cantitățile aflate în stoc. Diferențele trebuie înregistrate în rapoarte. Aceste rapoarte trebuie păstrate cel puțin trei ani și puse la dispoziția autorității competente, la cerere, pentru controale și inspecții.

(5) Deținătorul autorizației de distribuție trebuie să dețină un plan de urgență care să garanteze implementarea efectivă a operațiunilor de rechemare dispuse de Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor sau efectuate în cooperare cu fabricanții produselor medicinale veterinare în cauză sau cu deținătorul autorizației de comercializare.

(6) Distribuitorii en-gros trebuie să furnizeze produse medicinale veterinare numai persoanelor autorizate să presteze activități de vânzare cu amănuntul sau persoanelor cărora le este permis prin lege să achiziționeze produse medicinale veterinare de la comercianții en-gros.

(7) Orice distribuitor care nu este deținătorul autorizației de comercializare și care face comerț intracomunitar, trebuie să notifice intenția sa deținătorului autorizației de comercializare și autorității competente. În cazul produselor medicinale veterinare care nu sunt autorizate în conformitate cu prevederile Regulamentului Parlamentului European și al Consiliului 726/2004/CE, notificarea autorității competente se realizează fără a aduce atingere procedurilor suplimentare prevăzute de legislația în vigoare.

☐**Art. 70**

(1) Distribuția cu amănuntul a produselor medicinale veterinare se realizează numai de persoane autorizate să efectueze astfel de operațiuni, în conformitate cu legislația în vigoare.

☒ **(2)** Persoana autorizată prevăzută la alin. (1) trebuie să păstreze evidența produselor medicinale veterinare care se eliberează numai pe bază de prescripție medicală veterinară. Pentru fiecare operațiune de intrare sau ieșire, trebuie înregistrate obligatoriu următoarele informații:

a) data operațiunii efectuate,

b) denumirea produsului medicinal veterinar, țara de origine și numele fabricantului,

c) numărul lotului/seriei și data expirării,

d) cantitatea recepționată sau livrată,

e) numele și adresa furnizorului și a destinatarului,

f) numele și adresa medicului veterinar care a prescris rețeta și o copie a acesteia, atunci când este cazul.

(3) Cel puțin o dată pe an trebuie efectuate activități de audit pentru compararea cantităților de produse medicinale veterinare achiziționate și livrate cu cantitățile aflate în stoc, diferențele fiind înregistrate. Aceste înregistrări trebuie păstrate timp de cinci ani și puse la dispoziția autorității competente, la cerere, pentru controale și inspecții.

(4) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate permite livrarea pe teritoriul României a produselor medicinale veterinare care se eliberează pe bază de prescripție medicală veterinară și care sunt destinate animalelor de la care se obțin alimente numai sub supravegherea unei persoane autorizate în acest scop, care oferă garanții cu privire la calificare, ținerea evidenței și raportarea în conformitate cu legislația națională în vigoare. Această prevedere nu se aplică livrării de produse medicinale veterinare pentru tratamentul oral sau parenteral al infecțiilor bacteriene. Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor trebuie să notifice Comisiei Europene legislația națională specifică.

☒ **Art. 71**

~~☒ **(1)** Fără a se aduce atingere prevederilor comunitare sau naționale referitoare la livrarea produselor medicinale veterinare, care servesc protecției sănătății publice și a animalelor, trebuie solicitată o prescripție medicală veterinară pentru eliberarea:~~

(1) Fără a se aduce atingere prevederilor comunitare sau naționale referitoare la eliberarea produselor medicinale veterinare, care servesc protecției sănătății publice și a animalelor, trebuie solicitată o prescripție medicală veterinară pentru eliberarea: ▶ (la data 29-Apr-2011 Art. 71, alin. (1) din titlul VI modificat de Art. I, punctul 36. din [Ordinul 22/2011](#))

☒ **a)** produselor medicinale veterinare a căror distribuție sau utilizare este supusă restricțiilor oficiale, cum ar fi:

(i) restricțiile impuse prin convențiile Națiunilor Unite cu privire la substanțele stupefiante și psihotrope,

(ii) restricțiile impuse de legislația comunitară cu privire la utilizarea produselor medicinale veterinare,

b) produselor medicinale veterinare destinate animalelor de la care se obțin alimente;

c) produselor medicinale veterinare pentru care medicul veterinar trebuie să ia precauții speciale în scopul de a evita orice risc inutil față de:

(i) speciile țintă,

(ii) persoana care administrează produsul medicinal veterinar,

(iii) mediul înconjurător;

d) produselor medicinale veterinare destinate tratamentelor sau proceselor patologice care necesită un diagnostic prealabil precis sau a căror utilizare poate provoca efecte care să împiedice sau să interfereze cu măsurile ulterioare de diagnostic sau de tratament;

e) formulelor oficinale, în înțelesul art. 3 alin. (3) lit. b), destinate animalelor de la care se obțin alimente.

(2) În cazul produselor medicinale veterinare care se eliberează numai pe bază de prescripție medicală veterinară, cantitatea prescrisă și eliberată trebuie limitată la cantitatea minimă necesară pentru tratamentul sau terapia în cauză.

(3) Pentru produsele medicinale veterinare noi care au fost autorizate cu mai puțin de 5 ani în urmă, se eliberează numai pe baza de prescripție medicală veterinară.

Art. 72

(1) Numai persoanele autorizate conform prevederilor legislației naționale în vigoare pot deține sau utiliza produse medicinale veterinare sau substanțe care au proprietăți anabolizante, antiinfecțioase, antiparazitare, antiinflamatoare, hormonale sau psihotrope.

(2) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor trebuie să țină o evidență a fabricanților și comercianților cărora le este permis să dețină substanțe active care pot fi utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare ce au proprietățile menționate la alin. (1). Persoanele autorizate trebuie să țină evidența tuturor tranzacțiilor cu substanțe ce pot fi utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare și să păstreze aceste evidențe o perioadă de cel puțin 3 ani și să le pună la dispoziția autorității competente pentru controale și inspecții,

Art. 73

(1) Proprietarii sau deținătorii de animale de la care se obțin alimente trebuie să păstreze documentele referitoare la achiziționarea, deținerea și utilizarea produselor medicinale veterinare la aceste animale, timp de 5 ani după administrare, inclusiv pentru animalele tăiate.

(2) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate solicita păstrarea unei evidențe care trebuie să cuprindă următoarele informații:

a) data;

b) denumirea produsului medicinal veterinar;

c) cantitatea;

d) numele și adresa furnizorului produsului medicinal veterinar;

e) identificarea animalelor tratate.

Art. 74

Prin derogare de la prevederile art. 9 și fără a aduce atingere prevederilor art. 71, medicii veterinari din alt stat membru al Uniunii Europene care își desfășoară activitatea în România, pot aduce și administra la animale cantități mici de produse medicinale veterinare cu condiția îndeplinirii următoarelor cerințe:

a) să nu depășească doza zilnică;

b) să nu fie autorizate în România în cazul produselor medicinale veterinare imunologice;

c) autorizația de comercializare, în conformitate cu prevederile art. 5, art. 7 și art. 8, să fie emisă de autoritatea competentă a statului membru al Uniunii Europene în care este stabilit medicul veterinar;

d) produsele medicinale veterinare sunt transportate de medicul veterinar în ambalajul original al fabricantului;

e) produsele medicinale veterinare destinate administrării animalelor de la care se obțin alimente să aibă aceeași compoziție calitativă și cantitativă în substanțe active ca și produsele medicinale veterinare autorizate în România, în conformitate cu prevederile art. 5, art. 7 și art. 8;

f) medicul veterinar care prestează servicii în România, trebuie să cunoască buna practică veterinară aplicată în România și să respecte perioada de așteptare menționată pe eticheta produsului medicinal veterinar în cauza, exceptând cazul în care trebuie respectată o perioadă de așteptare mai lungă, conform regulilor de bună practică veterinară;

g) medicul veterinar nu trebuie să prescrie sau să elibereze nici un produs medicinal veterinar proprietarului sau deținătorului de animale tratate în România, cu excepția cazului în care acest lucru este permis de legislația națională. În acest caz, acesta poate elibera/administra produse medicinale veterinare numai pentru animalele aflate în îngrijirea sa și numai în cantitățile minime necesare finalizării tratamentului animalelor în cauză;

h) medicul veterinar trebuie să țină evidența animalelor tratate, a diagnosticului, a produselor medicinale veterinare administrate, a dozei administrate, a duratei tratamentului și a timpului de așteptare. Aceste evidențe se păstrează cel puțin 3 ani și se pun la dispoziția autorității competente, la cerere, pentru inspecție;

i) întreaga gamă și cantitate de produse medicinale veterinare transportate de medicul veterinar nu trebuie să depășească dozele zilnice, conform regulilor de bună practică veterinară.

Art. 75

(1) În absența legislației comunitare specifice cu privire la utilizarea produselor medicinale veterinare imunologice pentru eradicarea sau controlul bolilor animalelor, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor, în conformitate cu legislația națională, poate interzice parțial sau pe întreg teritoriul său, fabricarea, importul, distribuția, deținerea și/sau utilizarea produselor medicinale veterinare imunologice, atunci când:

a) administrarea produsului medicinal veterinar interferează cu implementarea "Programului acțiunilor de supraveghere, prevenire și control al bolilor la animale, al celor transmisibile de la animale la om, protecția animalelor și protecția mediului"

b) administrarea produsului medicinal veterinar determină dificultăți în certificarea absenței contaminării animalelor vii, a alimentelor sau a altor produse obținute de la animalele tratate;

c) boala pentru care produsul medicinal veterinar este recomandat pentru a conferi imunitate, este în mare măsură absentă pe teritoriul în cauză.

(2) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor trebuie să informeze Comisia Europeană despre toate situațiile în care se aplică prevederile alin. (1).

~~**(3)** Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate invoca de asemenea, prevederile alin. (1), pentru a refuza autorizația de comercializare, în conformitate cu procedura descentralizată prevăzută la art. 36-46.~~

(3) Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar poate invoca de asemenea prevederile alin. (1), pentru a refuza solicitarea de obținere a autorizației de comercializare a produselor medicinale veterinare, în conformitate cu procedura descentralizată prevăzută la art. 36-46.

(la data 29-Apr-2011 Art. 75, alin. (3) din titlul VI modificat de Art. I, punctul 37. din Ordinul 22/2011)

TITLUL VII: FARMACOVIGILENȚA

Art. 76

(1) Reacțiile adverse apărute la animale în urma administrării de produse medicinale veterinare trebuie raportate obligatoriu la Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor și la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar.

(2) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate impune cerințe specifice pentru medicii veterinari și alți practicieni din domeniul sănătății animalelor, referitoare la raportarea reacțiilor adverse grave apărute la animal sau la om.

Art. 77

(1) Adoptarea deciziilor de reglementare adecvate și armonizate privind produsele medicinale veterinare autorizate în Uniunea Europeană, ținând cont de informațiile obținute privind reacțiile adverse apărute în urma administrării de produse medicinale veterinare în condiții normale de utilizare, se face prin sistemul de farmacovigilență din cadrul Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor. Prin acest sistem se colectează informații utile pentru supravegherea produselor medicinale veterinare și pentru evaluarea științifică a acestora, urmărind în special reacțiile adverse apărute la animale și la om.

(2) Aceste informații trebuie corelate cu datele disponibile privind vânzarea și prescrierea produselor medicinale veterinare, trebuie înregistrate în baza de date menționată la art. 57 alin. (1) lit. k) al doilea paragraf al Regulamentului Parlamentului European și al Consiliului 726/2004/CE, trebuie puse la dispoziția publicului și comunicate celorlalte state membre ale Uniunii Europene și Agenției Europene a Medicamentelor. Acest sistem trebuie să țină cont de informațiile disponibile referitoare la lipsa eficacității, utilizarea greșită, studiile cu privire la determinarea timpului de așteptare și posibilele

probleme de mediu care apar în urma utilizării produsului și care pot influența evaluarea beneficiilor și riscurilor produsului.

Art. 78

Administrarea fondurilor destinate activităților legate de farmacovigilență, funcționarea rețelelor de comunicație și de supraveghere a pieței se află sub controlul permanent al autorității competente, pentru a se garanta independența acestora.

Art. 79

(1) Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să aibă permanent și continuu la dispoziția sa o persoană calificată corespunzător, responsabilă de activitatea de farmacovigilență.

(2) Persoana calificată menționată la alin. (1) trebuie să fie stabilită în România sau în alt stat membru al Uniunii Europene și răspunde de:

a) stabilirea și menținerea unui sistem prin care să se asigure că informațiile despre reacțiile adverse suspectate care sunt raportate unității producătoare, inclusiv reprezentanților acesteia, sunt colectate și corelate, pentru a fi accesibile în Uniunea Europeană;

b) pregătirea rapoartelor menționate la art. 80 în forma stabilită de Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor, conform ghidului menționat la art. 82 alin. (1);

c) furnizarea informațiilor suplimentare necesare pentru evaluarea beneficiilor și riscurilor produselor medicinale veterinare, inclusiv furnizarea de informații despre volumul vânzărilor sau al prescripțiilor produselor medicinale veterinare în cauza, la solicitarea autorității competente;

d) furnizarea de informații referitoare la studiile de supraveghere după comercializare, către Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor.

Art. 80

(1) Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să păstreze evidența tuturor reacțiilor adverse ce apar pe teritoriul României, în celelalte state membre ale Uniunii Europene sau într-o țară terță. În afara situațiilor excepționale, aceste reacții trebuie comunicate electronic sub forma unui raport, în conformitate cu liniile directoare prevăzute la art. 82 alin. (1).

(2) Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să înregistreze toate reacțiile adverse grave apărute la animale și reacțiile adverse la om și trebuie să le raporteze autorității competente, în termen de maxim 15 zile de la primirea informațiilor.

(3) Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să raporteze cu promptitudine toate reacțiile adverse grave apărute la animale, reacțiile adverse la om și orice transmitere a unui agent infecțios suspectată a se produce prin intermediul unui produs medicinal veterinar pe teritoriul unei țări terțe, în conformitate cu liniile directoare menționate la art. 82 alin. (1), astfel încât acestea să fie disponibile Agenției Europene a Medicamentelor și autorităților competente ale statelor membre în care produsul medicinal veterinar este autorizat, în termen de 15 zile de la primirea informațiilor.

(4) Prin derogare de la prevederile alin. (2)-(3), în cazul produselor medicinale veterinare care sunt reglementate de Norma sanitară veterinară și pentru siguranța alimentelor privind măsurile naționale referitoare la punerea

pe piață a produselor medicinale de înaltă tehnologie, în special cele derivate din biotehnologie, aprobată prin Ordinul președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. **18/2005**, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 131 din 11 februarie 2005 ce transpune în legislația națională Directiva Consiliului **93/41/CEE**, care au beneficiat de aplicarea procedurii de autorizare prevăzută la art. 36 și 37 sau au făcut obiectul aplicării procedurilor prevăzute la art. 41-43, deținătorul autorizației de comercializare trebuie să raporteze toate reacțiile adverse grave suspectate apărute în România și în celelalte state membre ale Uniunii Europene astfel încât să fie accesibile statului membru de referință. Statul membru de referință trebuie să analizeze și să monitorizeze aceste reacții adverse.

(5) Cu excepția cazului când au fost prevăzute alte cerințe pentru eliberarea autorizației de comercializare, raportările tuturor reacțiilor adverse trebuie transmise la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar sub forma unui raport de siguranță, conform prevederilor art. 82 alin. (1). Raportul de siguranță trebuie actualizat periodic, la cerere sau cel puțin o dată la 6 luni de la autorizare până la punerea pe piață a produsului medicinal veterinar. Rapoartele de siguranță actualizate periodic trebuie transmise Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar la cererea acesteia sau cel puțin o dată la șase luni în timpul primilor doi ani de la punerea pe piață sau o dată pe an în următorii doi ani. În continuare, rapoartele se depun la intervale de trei ani, precum și la cererea acesteia. Rapoartele de siguranță actualizate periodic trebuie să includă o evaluare științifică a balanței risc-beneficiu a produsului medicinal veterinar.

(6) După acordarea unei autorizații de comercializare, deținătorul acesteia poate solicita modificarea perioadelor prevăzute la alin. (5), în conformitate cu procedura stabilită de Regulamentul Comisiei 1084/2003/CE.

(7) Deținătorul unei autorizații de comercializare poate să facă publice informațiile referitoare la farmacovigilență, privind produsul medicinal veterinar autorizat, numai după ce a notificat în prealabil Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor.

(8) Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să garanteze că astfel de informații sunt prezentate obiectiv, fără să inducă în eroare.

(9) În cazul în care deținătorul unei autorizații de comercializare nu respectă obligațiile menționate anterior, acesta este sancționat conform legislației naționale în vigoare.

Art. 81

(1) Schimbul de informații referitoare la farmacovigilență, între Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor, Agenția Europeană a Medicamentelor și Comisia Europeană se realizează printr-o rețea informatică ce permite accesarea informațiilor în același timp.

(2) Prin utilizarea rețelei menționate la alin. (1), Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor raportează reacțiile adverse grave apărute și reacțiile adverse la om care apar pe teritoriul României, Agenției Europene a Medicamentelor și celorlalte state membre ale

Uniunii Europene, în maxim 15 zile calendaristice de la notificarea acestora, în conformitate cu ghidul menționat la art. 82 alin. (1).

(3) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor informează deținătorul autorizației de comercializare despre reacțiile adverse grave apărute la animale și reacțiile adverse la om care au apărut pe teritoriul României, în maxim 15 zile calendaristice de la notificare acestora.

Art. 82

(1) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor precum și părțile interesate trebuie să țină cont de prevederile ghidurilor elaborate și publicate de Comisia Europeană referitoare la colectarea, verificarea și prezentarea rapoartelor referitoare la reacțiile adverse, cerințele tehnice pentru schimbul electronic al informațiilor privind farmacovigilența, în conformitate cu terminologia acceptată la nivel internațional. Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să utilizeze terminologia medicală veterinară acceptată pe plan internațional pentru transmiterea rapoartelor cu privire la reacțiile adverse.

(2) Pentru interpretarea definițiilor menționate la art. 1 pct. 8-14 și a principiilor definite în prezentul titlu, deținătorul autorizației de comercializare și Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor trebuie să urmeze ghidurile de la alin. (1).

Art. 83

(1) Dacă, în urma evaluării datelor de farmacovigilență, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor consideră că o autorizație de comercializare trebuie să fie suspendată, retrasă sau modificată pentru a restrânge indicațiile sau disponibilitatea, pentru a modifica posologia, pentru a adăuga o contraindicație sau pentru a adăuga o nouă măsură de precauție, aceasta trebuie să informeze Agenția Europeană a Medicamentelor, celelalte state membre ale Uniunii Europene și deținătorul autorizației de comercializare.

~~**(2)** Dacă sunt necesare acțiuni urgente pentru protecția sănătății publice sau a sănătății animalelor, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate suspenda autorizația de comercializare a unui produs medicinal veterinar, cu condiția ca Agenția Europeană a Medicamentelor, Comisia Europeană și celelalte state membre ale Uniunii Europene să fie informate cel târziu în următoarea zi lucrătoare.~~

(2) Dacă sunt necesare acțiuni urgente pentru protecția sănătății publice sau a sănătății animalelor, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate dispune Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar suspendarea autorizației de comercializare a unui produs medicinal veterinar, cu condiția ca EMA, Comisia Europeană și celelalte state membre ale Uniunii Europene să fie informate cel târziu în următoarea zi lucrătoare.

*(la data 29-Apr-2011 Art. 83, alin. (2) din titlul VII modificat de Art. I, punctul 38. din **Ordinul 22/2011**)*

(3) Atunci când Agenția Europeană a Medicamentelor este informată conform alin. (1) sau (2), aceasta transmite Comisiei Europene opinia sa. Pe baza acestei opinii, Comisia Europeană poate solicita tuturor statelor membre în care este comercializat produsul medicinal veterinar în cauză să ia imediat

măsurile temporare. Măsurile finale trebuie să fie adoptate în conformitate cu procedura comunitară.

TITLUL VIII: SUPRAVEGHERE ȘI SANCTIUNI

Art. 84

~~(1) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor verifică dacă sunt respectate cerințele legate de produsele medicinale veterinare, prin controale, inspecții repetate și după caz, prin inspecții neanunțate. După caz, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate solicita Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar sau unor laboratoare certificate/recunoscute de Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor în acest scop să efectueze testarea probelor de produse medicinale veterinare.~~

~~(2) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor efectuează controale și inspecții neanunțate în spațiile de producție ale substanțelor active utilizate ca materii prime pentru produsele medicinale veterinare și în unitățile deținătorului autorizației de comercializare, ori de câte ori consideră că există motive de suspiciune privind nerespectarea principiilor și ghidurilor de bună practică de fabricație menționate la art. 55. Astfel de controale și inspecții pot fi efectuate și la solicitarea celorlalte state membre ale Uniunii Europene, Comisiei Europene sau Agenției Europene a Medicamentelor.~~

~~(3) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate efectua controale și inspecții la producătorii de materii prime, la solicitarea acestora. Aceste controale și inspecții se efectuează de reprezentanți autorizați ai Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor care sunt împuterniciți să:~~

~~a) inspecteze unitățile de fabricație sau de comercializare și laboratoarele în care deținătorul autorizației de fabricație efectuează testele de control, în conformitate cu prevederile art. 28;~~

~~b) preleveze probe în scopul efectuării unor analize independente la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar sau la un laborator autorizat recunoscut de Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor sau la un laborator desemnat în acest scop de un stat membru al Uniunii Europene.~~

~~c) examineze orice document referitor la obiectul inspecției, respectând prevederile naționale în vigoare care stabilesc restricții asupra acestor competențe în ceea ce privește descrierea metodei de fabricație;~~

~~d) inspecteze spațiile, evidențele și documentele deținătorilor autorizației de comercializare sau ale oricăror firme care efectuează activitățile prevăzute la art. 79 și 80 în numele deținătorului autorizației de comercializare.~~

~~(4) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor verifică dacă procesele de producție utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare imunologice sunt validate integral și dacă este asigurată conformitatea fiecărui lot.~~

~~(5) După fiecare inspecție menționată la alin. (1), reprezentanții Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor întocmesc un raport în care se consemnează dacă fabricantul respectă principiile și~~

ghidurile de bună practică de fabricație stabilite la art. 55 sau, după caz, cerințele stabilite la titlul VII. Producătorul sau deținătorului autorizației de comercializare la care s-a efectuat inspecția este informat cu privire la conținutul acestor rapoarte.

~~(6) Fără a aduce atingere altor acorduri care au fost încheiate între Uniunea Europeană și țări terțe, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor, Comisia europeană sau Agenția Europeană a Medicamentelor poate efectua controale și inspecții, conform prevederilor alin. (1)–(3), la producătorii stabiliți în țări terțe.~~

~~(7) Dacă în urma inspecției se constată că producătorul respectă principiile și ghidurile de bună practică de fabricație menționate la art. 55, în termen de 90 de zile de la inspecție, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor emite un certificat de bună practică de fabricație pentru procesul de fabricație/forma farmaceutică produsă de fabricantul respectiv. Dacă inspecțiile sunt efectuate ca parte a procedurii de certificare pentru monografiile din Farmacopeea Europeană, se întocmește un certificat de bună practică de fabricație/de conformitate.~~

~~(8) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor eliberează certificatele de bună practică de fabricație pe care le înregistrează și le comunică pentru a fi introduse în baza de date comunitară, administrată de Agenția Europeană a Medicamentelor.~~

~~(9) Dacă în urma inspecției menționate la alin. (1) se constată că producătorul nu respectă principiile și ghidurile de bună practică de fabricație menționate la art. 55, concluziile inspecției se introduc în baza de date comunitară prevăzută la alin. (8).~~

(1) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor verifică dacă sunt respectate cerințele legate de produsele medicinale veterinare, prin inspecții repetate și neanunțate. După caz, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate solicita Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar sau unui laborator desemnat în acest scop să efectueze teste pe eșantioane.

(2) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor efectuează inspecții neanunțate în spațiile de producție ale substanțelor active utilizate ca materii prime pentru produsele medicinale veterinare și în unitățile deținătorului autorizației de comercializare ori de câte ori consideră că există motive de suspiciune privind nerespectarea principiilor și ghidurilor de bună practică de fabricație prevăzute la art. 55. Astfel de inspecții pot fi efectuate și la solicitarea celorlalte state membre ale Uniunii Europene, Comisiei Europene sau EMA.

(3) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor efectuează audituri la producătorii de materii prime și la solicitarea acestora. Aceste inspecții se efectuează de reprezentanți autorizați ai Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor care sunt împuterniciți:

a) să inspecteze unitățile de fabricație sau de comercializare, precum și laboratoarele autorizate sanitar-veterinar însărcinate de titularul autorizației

de fabricație cu efectuarea testelor de control, în conformitate cu prevederile art. 28;

b) să preleveze probe în scopul efectuării unor analize independente la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar sau la un laborator desemnat în acest scop de un stat membru;

c) să examineze orice document referitor la obiectul inspecției respectând prevederile naționale în vigoare care stabilesc restricții asupra acestor competențe în ceea ce privește descrierea metodei de fabricație;

d) să inspecteze spațiile, evidențele și documentele deținătorilor autorizației de comercializare sau ale oricăror firme care efectuează activitățile prevăzute la art. 79 și 80 în numele deținătorului autorizației de comercializare.

(4) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor verifică dacă procesele de producție utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare imunologice sunt validate integral și dacă este asigurată conformitatea și uniformitatea loturilor.

(5) După fiecare inspecție menționată la alin. (1), reprezentanții Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor întocmesc un raport în care se consemnează dacă fabricantul respectă principiile și ghidurile de bună practică de fabricație stabilite la art. 55 sau, după caz, cerințele stabilite la titlul VII. Producătorul sau deținătorul autorizației de comercializare la care s-a efectuat inspecția este informat cu privire la conținutul acestor rapoarte.

(6) Fără a aduce atingere altor acorduri care au fost încheiate între Uniunea Europeană și țări terțe, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor, Comisia Europeană sau Agenția Europeană a Medicamentelor poate efectua controale și inspecții, conform prevederilor alin. (1)-(3), la producătorii stabiliți în țări terțe.

(7) În urma inspecției se suspendă certificatul de bună practică pentru secțiile/liniile tehnologice destinate fabricării pentru un singur produs sau pentru mai multe produse dacă în interval de 6 luni în acestea se fabrică 3 serii de produse neconforme.

(8) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor eliberează certificatele de bună practică de fabricație pe care le înregistrează și le comunică pentru a fi introduse în baza de date comunitară administrată de Agenția Europeană a Medicamentelor.

(9) Dacă în urma inspecției menționate la alin. (1) se constată că producătorul nu respectă principiile și ghidurile de bună practică de fabricație prevăzute la art. 55, concluziile inspecției se introduc în baza de date comunitară prevăzută la alin. (8).

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 84 din titlul VIII modificat de Art. I, punctul 39. din [Ordinul 22/2011](#))

☐**Art. 85**

~~**(1)** Deținătorul autorizației de comercializare și, atunci când este cazul, deținătorul autorizației de fabricație trebuie să pună la dispoziția Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar documentele referitoare la controlul materiilor prime utilizate, la controlul interfazic/controlul produselor intermediare și la controlul produsului finit, în~~

~~conformitate cu metodele stabilite în vederea obținerii autorizației de comercializare.~~

~~(2) Pentru produsele medicinale veterinare imunologice, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate solicita deținătorului autorizației de comercializare copii ale rapoartelor de control semnate de persoana calificată, în conformitate cu art. 59.~~

~~(3) Deținătorul autorizației de comercializare a produselor medicinale veterinare imunologice trebuie să stocheze un număr suficient de probe din fiecare lot de produse medicinale veterinare, cel puțin până la data expirării și să le furnizeze Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor, la solicitarea acesteia.~~

(1) Deținătorul autorizației de comercializare și, atunci când este cazul, deținătorul autorizației de fabricație trebuie să pună la dispoziția Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar documentele referitoare la controlul materiilor prime utilizate, la controlul interfazic/controlul produselor intermediare și la controlul produsului finit, în conformitate cu metodele stabilite, în vederea obținerii autorizației de comercializare.

(2) Pentru produsele medicinale veterinare imunologice, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar poate solicita deținătorului autorizației de comercializare copii ale tuturor rapoartelor de control semnate de persoana calificată, în conformitate cu art. 59.

(3) Deținătorul autorizației de comercializare a produselor medicinale veterinare imunologice trebuie să stocheze un număr suficient de probe din fiecare lot de produse medicinale veterinare cel puțin până la data expirării și să le furnizeze Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, la solicitarea acestuia.

(la data 29-Apr-2011 Art. 85 din titlul VIII modificat de Art. I, punctul 40. din [Ordinul 22/2011](#))

Art. 86

~~(1) În scopul protejării sănătății publice sau a sănătății animalelor, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate solicita deținătorului autorizației de comercializare a produselor medicinale veterinare imunologice, să trimită probe din loturi de produs vrac și/sau din produsul medicinal veterinar imunologic pentru control la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar sau la un laborator certificat/recunoscut de Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor, înainte ca produsul să fie pus în circulație.~~

~~(2) La solicitarea autorității competente, deținătorul autorizației de comercializare a produselor medicinale veterinare imunologice trebuie să furnizeze imediat probele menționate la alin. (1), împreună cu rapoartele de control prevăzute la art. 85 alin. (2).~~

~~(3) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor informează celelalte state membre ale Uniunii Europene în care este autorizat produsul medicinal veterinar imunologic, precum și Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor, despre intenția sa de a controla loturile de~~

~~produs medicinal veterinar imunologic fabricate în alt stat membru al Uniunii Europene în care autoritatea competentă a acelui stat nu a examinat lotul respectiv și nu l-a declarat a fi în conformitate cu specificațiile aprobate. În acest caz, autoritățile competente ale celorlalte state membre ale Uniunii Europene în care este autorizat produsul medicinal veterinar nu aplică prevederile alin. (1).~~

~~(4) După studierea rapoartelor de control menționate la art. 85 alin. (2), laboratorul responsabil pentru control repetă, pentru probele de produse medicinale veterinare imunologice primite, toate testele efectuate de fabricant pentru produsul finit, în conformitate cu specificațiile prezentate în dosarul de autorizare. Lista testelor ce trebuie repetate de laboratorul responsabil pentru control poate fi restrânsă numai cu acordul statelor membre implicate și al Directoratului European pentru Calitatea Medicamentelor. Pentru produsele medicinale veterinare imunologice autorizate în baza Regulamentului Parlamentului European și al Consiliului 726/2004/CE, lista de teste ce trebuie repetate de laboratorul de control poate fi redusă numai cu acordul Agenției Europene a Medicamentelor.~~

~~(5) Statele membre ale Uniunii Europene implicate trebuie să recunoască rezultatele testelor menționate la alin. (3) și (4).~~

~~(6) Cu excepția cazului în care Comisia Europeană este informată că este necesară o perioadă mai lungă pentru efectuarea testelor, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor trebuie să finalizeze aceste teste în termen de 60 de zile de la primirea probelor și să notifice celorlalte state membre ale Uniunii Europene implicate, Directoratului European pentru Calitatea Medicamentelor, deținătorului autorizației de comercializare și după caz, fabricantului, rezultatele testelor efectuate. Dacă Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor constată că un lot de produs medicinal veterinar imunologic nu este conform cu raportul de control al producătorului sau cu specificațiile prevăzute în autorizația de comercializare, aceasta informează celelalte state membre ale Uniunii Europene în care produsul medicinal veterinar imunologic este autorizat.~~

(1) În scopul protejării sănătății publice sau a sănătății animalelor, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor și Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar pot solicita deținătorului autorizației de comercializare a produselor medicinale veterinare imunologice să trimită probe din loturi de produs vrac și/sau din produsul medicinal veterinar imunologic pentru control oficial înainte ca produsul să fie comercializat.

(2) La solicitarea Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, deținătorul autorizației de comercializare a produselor medicinale veterinare imunologice trebuie să furnizeze imediat probele menționate la alin. (1), împreună cu rapoartele de control prevăzute la art. 85 alin. (2).

(3) Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar informează celelalte state membre ale Uniunii Europene în care este autorizat produsul medicinal veterinar imunologic, precum și Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor despre intenția sa de

a controla loturile de produs medicinal veterinar imunologic fabricate în alt stat membru al Uniunii Europene în care autoritatea competentă a acelui stat nu a examinat lotul respectiv și nu l-a declarat a fi în conformitate cu specificațiile aprobate. În acest caz, autoritățile competente ale celorlalte state membre ale Uniunii Europene în care este autorizat produsul medicinal veterinar nu aplică prevederile alin. (1).

(4) După studierea rapoartelor de control prevăzute la art. 85 alin. (2), laboratorul responsabil pentru control repetă, pentru probele de produse medicinale veterinare imunologice primite, toate testele efectuate de fabricant pentru produsul finit, în conformitate cu specificațiile prezentate în dosarul de autorizare. Lista testelor ce trebuie repetate de laboratorul responsabil pentru control oficial poate fi restrânsă numai cu acordul statelor membre implicate și al Directoratului European pentru Calitatea Medicamentelor. Pentru produsele medicinale veterinare imunologice autorizate în baza Regulamentului (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului, lista de teste ce trebuie repetate de laboratorul de control poate fi redusă numai cu acordul EMA.

(5) Statele membre ale Uniunii Europene implicate trebuie să recunoască rezultatele testelor menționate la alin. (3) și (4).

(6) Cu excepția cazului în care Comisia Europeană este informată că este necesară o perioadă mai lungă pentru efectuarea testelor, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar trebuie să finalizeze aceste teste în termen de 60 de zile de la primirea probelor și să notifice celorlalte state membre ale Uniunii Europene implicate, Directoratului European pentru Calitatea Medicamentelor, deținătorului autorizației de comercializare și, după caz, fabricantului rezultatele testelor efectuate. Dacă Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar constată că un lot de produs medicinal veterinar imunologic nu este conform cu raportul de control al producătorului sau cu specificațiile prevăzute în autorizația de comercializare, acesta ia toate măsurile necesare împotriva deținătorului autorizației de comercializare și, după caz, a producătorului și informează celelalte state membre ale Uniunii Europene în care produsul medicinal veterinar imunologic este autorizat.

(la data 29-Apr-2011 Art. 86 din titlul VIII modificat de Art. I, punctul 41. din [Ordinul 22/2011](#))

Art. 87

(1) Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și a Medicamentelor de Uz Veterinar suspendă, retrage sau modifică autorizația de comercializare, atunci când:

- a)** raportul risc-beneficiu nu este favorabil în condițiile de utilizare autorizate, o atenție deosebită fiind acordată beneficiilor pentru sănătatea și bunăstarea animalelor, precum și pentru sănătatea publică, în cazul produselor medicinale veterinare destinate animalelor de la care se obțin alimente;
- b)** produsul medicinal veterinar nu are efect terapeutic la speciile de animale cărora le este destinat tratamentul;
- c)** compoziția calitativă și cantitativă nu este conformă cu cea declarată;

d) perioada de așteptare indicată este insuficientă pentru ca alimentele obținute de la animalele tratate să nu conțină reziduuri ce ar putea constitui un risc pentru sănătatea consumatorului;

e) produsul medicinal veterinar este pus în vânzare pentru o utilizare interzisă de alte dispoziții comunitare;

f) informațiile din dosarul de autorizare, în conformitate cu prevederile art. 12-17 și art. 31, sunt incorecte;

g) nu au fost efectuate testele de control menționate la art. 85 alin. (1);

(2) În cazul în care o reglementare comunitară este în curs de adoptare, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și a Medicamentelor de Uz Veterinar poate refuza autorizarea unui produs medicinal veterinar, atunci când o astfel de măsură este necesară pentru protecția sănătății publice, și a sănătății animalelor.

(3) Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și a Medicamentelor de Uz Veterinar poate suspenda, retrage sau modifica autorizațiile de comercializare, atunci când:

a) informațiile din dosarul de autorizare prevăzute la art. 12-17 nu au fost modificate conform prevederilor art. 31 alin. (1) și alin. (5); sau

b) nu au fost comunicate autorității competente informațiile menționate la art. 31 alin. (3).

Art. 88

(1) Fără a se aduce atingere prevederilor art. 87, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor interzice distribuția produsului medicinal veterinar și retragerea acestuia de pe piață dacă se constată că:

a) raportul risc-beneficiu nu este favorabil în condițiile de utilizare autorizate, o atenție deosebită fiind acordată beneficiilor pentru sănătatea și bunăstarea animalelor, precum și pentru siguranța consumatorului, în cazul produselor medicinale veterinare destinate animalelor de la care se obțin alimente; sau

b) produsul medicinal veterinar nu are efect terapeutic la speciile de animale cărora le este destinat tratamentul; sau

c) compoziția calitativă și cantitativă nu este conformă cu cea declarată; sau

d) perioada de așteptare indicată este insuficientă pentru ca alimentele obținute de la animalele tratate să nu conțină reziduuri ce ar putea constitui un risc pentru sănătatea consumatorului; sau

e) nu au fost efectuate controalele menționate la art. 85 alin. (1) sau nu au fost îndeplinite alte cerințe ori obligații necesare acordării autorizației de fabricație.

(2) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate limita interdicția referitoare la distribuția și retragerea de pe piață numai a loturile de produse contestate.

Art. 89

(1) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor suspendă sau retrage autorizația de fabricație pentru o categorie de produse sau pentru toate produsele dacă oricare din cerințele stabilite la art. 48 nu mai este îndeplinită.

(2) În plus față de măsurile prevăzute la art. 88, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate, dacă nu mai sunt

respectate prevederile referitoare la fabricare sau la importurile din țările terțe:

a) suspenda fabricația sau importul de produse medicinale veterinare din țări terțe

b) suspenda ori retrage autorizația de fabricație pentru o categorie sau pentru toate produsele medicinale veterinare dacă nu mai sunt respectate prevederile referitoare la fabricarea sau importul din țări terțe.

☐ **(3)** Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor interzice publicitatea produselor medicinale veterinare care:

a) sunt disponibile numai cu prescripție veterinară, conform prevederilor art. 71; sau

b) conțin substanțe psihotrope sau stupefiante, reglementate de Convențiile Națiunilor Unite din 1961 și 1971.

(4) Publicitatea produselor medicinale veterinare este permisă numai după avizarea conținutului materialului publicitar de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar.

☐ **Art. 90**

Prevederile prezentului titlu se aplică și produselor medicinale veterinare homeopate.

☐ **Art. 91**

Medicii veterinari și alți operatori din domeniu trebuie să raporteze autorității competente orice reacție adversă a produselor medicinale veterinare.

☐ **TITLUL IX: DISPOZIȚII GENERALE**

☐ **Art. 92**

(1) Între Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor și autoritățile competente din celelalte state membre ale Uniunii Europene trebuie să existe o comunicare reciprocă a informațiilor referitoare la respectarea cerințelor privind autorizațiile menționate la art. 47, pentru certificatele prevăzute la art. 84 alin. (7) sau pentru autorizațiile de comercializare a produselor medicinale veterinare.

(2) În urma unor solicitări justificate, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor comunică rapoartele menționate la art. 84 alin. (5) autorității competente din alt stat membru al Uniunii Europene.

(3) Concluziile obținute conform art. 84 alin. (1), sunt valabile pe întreg teritoriul Uniunii Europene. Totuși, în cazuri excepționale, dacă Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor nu poate să accepte, din motive întemeiate, ce țin de sănătatea publică sau a animalelor, concluziile rezultate dintr-o inspecție efectuată conform art. 84 alin. (1), aceasta trebuie să informeze Comisia Europeană și Agenția Europeană a Medicamentelor. După consultări cu statele membre în cauză, Comisia poate solicita efectuarea unei noi inspecții. Aceasta se poate realiza și în colaborare cu alți doi inspectori din statele membre ale Uniunii Europene care nu sunt părți implicate.

☐ **Art. 93**

~~**(1)** Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor informează Agenția Europeană a Medicamentelor cu privire la deciziile de acordare a autorizației de comercializare, refuzare sau retragere a unei~~

autorizații de comercializare, anularea unei decizii de refuzare sau de retragere a unei autorizații de comercializare, de interzicere a distribuției sau retragerii unui produs de pe piață, împreună cu motivele care au determinat astfel de decizii.

~~(2) Deținătorul autorizației de comercializare este obligat să notifice imediat la Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor și la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar despre orice acțiune întreprinsă de acesta de a suspenda comercializarea produsului medicinal veterinar sau de a retrage produsul de pe piață, împreună cu motivele unei astfel de acțiuni, dacă aceasta are legătură cu eficacitatea produsului medicinal veterinar sau cu protecția sănătății publice. Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor se asigură că aceste informații sunt transmise Agenției Europene a Medicamentelor.~~

~~(3) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor verifică dacă informațiile referitoare la măsurile luate în conformitate cu prevederile alin. (1) și (2) și care pot afecta sănătatea publică în țările terțe sunt transmise organizațiilor internaționale competente și Agenției Europene a Medicamentelor.~~

(1) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor notifică Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar să suspende autorizația de comercializare dacă nu mai sunt respectate prevederile referitoare la fabricația/importul de produse medicinale veterinare.

(2) Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar informează EMA și Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor cu privire la deciziile de acordare a autorizației de comercializare, refuzare sau retragere a unei autorizații de comercializare, anulare a unei decizii de refuzare ori de retragere a unei autorizații de comercializare.

(3) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor informează EMA cu privire la deciziile de interzicere a fabricării, a distribuției sau a retragerii unui produs de pe piață, împreună cu motivele care au determinat astfel de decizii.

(4) Deținătorul autorizației de comercializare este obligat să notifice imediat Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor și Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar despre defectele de calitate și despre orice acțiune întreprinsă de acesta de a suspenda comercializarea produsului medicinal veterinar sau de a retrage produsul de pe piață, împreună cu motivele unei astfel de acțiuni, dacă aceasta are legătură cu eficacitatea produsului medicinal veterinar ori cu protecția sănătății publice. Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar se asigură că aceste informații sunt transmise EMA.

(5) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor verifică dacă informațiile referitoare la măsurile luate în conformitate cu prevederile alin. (1), (2) și (3) și care pot afecta sănătatea publică în țările terțe sunt transmise organizațiilor internaționale competente și EMA.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 93 din titlul IX modificat de Art. I, punctul 42. din Ordinul 22/2011)

▣**Art. 94**

Toate informațiile necesare pentru a garanta calitatea și siguranța produselor medicinale veterinare homeopate fabricate și comercializate pe teritoriul Uniunii Europene, și în special informațiile menționate la art. 92 și 93, trebuie comunicate celorlalte state membre ale Uniunii Europene.

▣**Art. 95**

~~▣(1) La cererea producătorului, exportatorului de produse medicinale veterinare sau a autorităților dintr-o țară terță importatoare, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor certifică faptul că producătorul deține o autorizație de fabricație prin eliberarea unui certificat de export al cărui model este prevăzut la anexa nr. 4. La eliberarea acestui certificat, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor trebuie să se conformeze următoarelor condiții:~~

~~a) să țină seama de recomandările Organizației Mondiale a Sănătății;~~
~~b) pentru produsele medicinale veterinare destinate exportului care sunt deja autorizate în România, să furnizeze rezumatul caracteristicilor produsului aprobat conform art. 29;~~

~~c) să verifice dacă producătorul are certificat pentru buna practică de fabricație.~~

~~(2) Dacă producătorul nu deține o autorizație de comercializare, acesta trebuie să furnizeze Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar o declarație în care să explice de ce nu dispune de această autorizație.~~

(1) Exportul produselor medicinale veterinare către țările terțe se poate realiza numai după notificarea Direcției de specialitate din cadrul Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor și în baza certificatului al cărui format este stabilit de autoritățile competente din țările terțe.

(2) La cererea producătorului, exportatorului de produse medicinale veterinare sau a autorităților dintr-o țară terță importatoare, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor certifică faptul că producătorul deține o autorizație de fabricație, prin eliberarea unui certificat de export al cărui model este prevăzut în anexa nr. 4 sau a unui certificat al cărui format corespunde cu cel publicat de Organizația Mondială a Sănătății. La eliberarea acestui certificat, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor trebuie să se conformeze următoarelor condiții:

a) să țină seama de recomandările Organizației Mondiale a Sănătății;

b) pentru produsele medicinale veterinare destinate exportului care sunt deja autorizate în România, să furnizeze rezumatul caracteristicilor produsului aprobat conform art. 29;

c) să verifice dacă producătorul are certificat pentru buna practică de fabricație.

(3) Dacă producătorul nu deține o autorizație de comercializare, acesta trebuie să furnizeze Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor o declarație în care să explice de ce nu dispune de

această

autorizație.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 95 din titlul IX modificat de Art. I, punctul 43. din [Ordinul 22/2011](#))

Art. 96

(1) Orice decizie luată de Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor în conformitate cu prevederile prezentei norme sanitare veterinare, trebuie să cuprindă în detaliu motivele care au stat la baza acesteia.

(2) Decizia se comunică părții în cauză și trebuie să cuprindă măsurile pe care trebuie să le ia, termenul limită pentru efectuarea acestor măsuri, informații cu privire la căile de atac de care poate uza și termenele în care se poate recurge la aceste căi de atac, conform legislației în vigoare.

(3) Deciziile privind acordarea sau retragerea autorizațiilor de comercializare sunt făcute publice.

Art. 97

Alimentele destinate consumului uman nu trebuie să provină de la animale pe care au fost testate produse medicinale veterinare, cu excepția cazului în care Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor a stabilit o perioadă de așteptare corespunzătoare. Perioada de așteptare trebuie:

a) să fie cel puțin cea prevăzută la art. 11 alin. (2), incluzând, după caz, un factor de siguranță care ține cont de natura substanței testate;

b) să garanteze că limitele maxime de reziduuri stabilite de Uniunea Europeană în conformitate cu prevederile Regulamentului Consiliului [2377/90/CEE](#) nu sunt depășite în alimente.

Art. 98

~~Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor verifică dacă există sisteme de colectare adecvate pentru produse medicinale veterinare neutilizate sau expirate.~~

(1) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor, prin direcțiile sanitar-veterinare și pentru siguranța alimentelor județene, respectiv a municipiului București, verifică dacă există și sunt operaționale contracte cu unități specializate în neutralizarea și denaturarea produselor medicinale veterinare neutilizate, deteriorate sau expirate, la nivelul depozitelor și farmaciilor veterinare.

(2) Este interzisă returnarea produselor medicinale veterinare neutilizate, deteriorate sau expirate către producător.

▶(la data 29-Apr-2011 Art. 98 din titlul IX modificat de Art. I, punctul 44. din [Ordinul 22/2011](#))

Art. 99

Autorizarea produselor medicinale veterinare nu se supune reglementărilor privind procedura aprobării tacite.

Art. 100

~~Controlul respectării legislației în vigoare privind produsele medicinale veterinare și alte produse de uz veterinar, regulilor de bună practică de fabricație, regulilor de bună practică de laborator, regulilor de bună practică farmaceutică și a regulilor de bună practică de distribuție în domeniul produselor medicinale veterinare, se realizează de către Direcția de control și~~

~~coordonare a activității farmaceutice veterinare din cadrul Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor.~~

Controlul respectării legislației în vigoare privind produsele medicinale veterinare și alte produse de uz veterinar, regulilor de bună practică de fabricație, regulilor de bună practică de laborator, regulilor de bună practică farmaceutică și a regulilor de bună practică de distribuție în domeniul produselor medicinale veterinare se realizează de către Direcția de specialitate din cadrul Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor, respectiv de către direcțiile sanitar-veterinare și pentru siguranța alimentelor județene, respectiv a municipiului București.

~~(la data 29-Apr-2011 Art. 100 din titlul IX modificat de Art. I, punctul 45. din [Ordinul 22/2011](#))~~

~~Art. 101~~

Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor informează Comisia Europeană cu privire la actele normative emise și prevederile administrative necesare pentru implementarea prezentei norme sanitare veterinare.

~~_****_~~

~~ANEXA nr. 1: NORME ȘI PROTOCOALE ANALITICE, DE SIGURANȚĂ, PRECLINICE ȘI CLINICE PENTRU TESTELE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE PREVEDERI GENERALE~~

~~1. Informațiile și documentele care însoțesc cererea pentru autorizația de comercializare, în conformitate cu prevederile art. 12 și 13 alin. (1), trebuie să fie prezentate în conformitate cu cerințele stabilite de prezenta anexă, luându-se în considerare și ghidul cuprins în Nota pentru solicitanții de autorizații de comercializare pentru produse medicinale veterinare în statele membre ale Uniunii Europene, publicată de Comisia Europeană în Normele de reglementare a produselor medicinale din Uniunea Europeană, volumul V: Produsele medicinale veterinare.~~

~~2. La întocmirea dosarului pentru cererea de acordare a autorizației de comercializare, solicitanții trebuie să țină seama de prevederile ghidurilor comunitare privind calitatea, siguranța și eficacitatea produselor medicinale veterinare, publicate de Comisia Europeană în Normele de reglementare a produselor medicinale din Uniunea Europeană.~~

~~3. În cerere trebuie incluse toate informațiile pentru evaluarea produsului medicinal veterinar în cauză, indiferent dacă sunt favorabile sau nefavorabile produsului. Trebuie menționate toate detaliile relevante despre orice test sau studiu incomplet sau abandonat referitor la produsul medicinal veterinar. De asemenea, după obținerea autorizației de comercializare, toate informațiile pentru evaluarea raportului risc-beneficiu care nu au fost cuprinse în cererea inițială trebuie transmise imediat autorității competente.~~

~~4. Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor ia măsurile necesare pentru ca toate experimentele pe animale să fie efectuate în conformitate cu prevederile Ordonanței Guvernului nr. [37/2002](#) pentru protecția animalelor utilizate în scopuri științifice sau în alte scopuri experimentale, cu modificările și completările ulterioare, publicată în~~

Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 95 din 2 februarie 2002, ce transpune în legislația națională Directiva Consiliului [86/609/CEE](#).

5. Prevederile Titlului I al prezentei anexe se aplică produselor medicinale veterinare, cu excepția produselor medicinale veterinare imunologice.

6. Prevederile Titlului II al prezentei anexe se aplică produselor medicinale veterinare imunologice.

~~TITLUL I: Cerințe pentru produsele medicinale veterinare altele decât produsele medicinale veterinare imunologice~~

~~PARTEA I: Cuprinsul dosarului~~

~~(A) DATE ADMINISTRATIVE~~

~~1. Produsul medicinal veterinar~~

Produsul medicinal veterinar care face obiectul cererii trebuie identificat prin precizarea următoarelor informații:

~~a)~~ denumirea acestuia

~~b)~~ denumirea substanțelor active,

~~c)~~ concentrația

~~d)~~ forma farmaceutică,

~~e)~~ metoda și calea de administrare

De asemenea se va prezenta obligatoriu și o descriere a formei comerciale de prezentare a produsului.

~~2. Numele și adresa solicitantului~~

Trebuie indicate numele și adresa solicitantului, numele și adresa producătorilor și ale unităților implicate în diferitele etape de fabricație, inclusiv a producătorului produsului finit și a producătorului substanțelor active și, dacă este cazul, denumirea și adresa importatorului.

~~3.~~ Solicitantul trebuie să specifice numărul și titlurile volumelor documentației prezentate în sprijinul cererii și, dacă este cazul, probele prezentate.

~~4. La datele administrative trebuie anexate:~~

~~a)~~ un document care să ateste faptul că producătorul este autorizat să fabrice produsele medicinale veterinare în cauza, conform prevederilor art. 47,

~~b)~~ o listă a țărilor în care a fost acordată autorizația,

~~c)~~ copii ale rezumatelor caracteristicilor produsului, în conformitate cu prevederile art. 18, aprobate de statele membre ale Uniunii Europene,

~~d)~~ o listă a țărilor în care a fost depusă cererea pentru autorizare.

~~(B) REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI~~

~~1.~~ Solicitantul trebuie să depună un rezumat al caracteristicilor produsului, în conformitate cu prevederile art. 18.

~~2.~~ De asemenea, solicitantul trebuie să furnizează una sau mai multe mostre sau eșantioane ale prezentării comerciale a produsului medicinal veterinar, împreună cu un prospect, dacă este cazul.

~~(C) RAPOARTELE EXPERȚILOR~~

~~1.~~ În conformitate cu prevederile art. 19 alin. (2) și (3), trebuie furnizate rapoarte ale expertului privind documentația analitică, documentația farmaco-toxicologică, documentația referitoare la reziduuri și documentația clinică.

~~2.~~ Fiecare raport al expertului trebuie să conțină o evaluare critică a diferitelor teste și/sau experimente ce au fost efectuate în conformitate cu prevederile

prezentei norme sanitare veterinare și să prezinte toate datele pentru evaluare. Expertul trebuie să menționeze dacă au fost furnizate suficiente garanții în ceea ce privește calitatea, siguranța și eficacitatea produsului în cauză, nefiind suficient doar un rezumat factual.

3. Toate datele importante trebuie incluse într-o anexă la raportul expertului, redactată, ori de câte ori este posibil, sub formă de grafice sau tabele. Raportul expertului și rezumatele trebuie să conțină referințe precise cu privire la informațiile conținute în documentația principală.

4. Expertul trebuie să fie o persoană calificată și cu experiență corespunzătoare în domeniu. Expertul trebuie să semneze, să dateze raportul și să anexeze la acesta o scurtă descriere a studiilor, formării și experienței sale profesionale. Expertul trebuie să declare relațiile profesionale cu solicitantul.

PARTEA II: Teste analitice: fizico-chimice, biologice sau microbiologice ale produselor medicinale veterinare altele decât produsele medicinale veterinare imunologice

1. Toate metodele de testare trebuie să corespundă stadiului progreselor științifice la momentul respectiv și trebuie să fie validate. Trebuie să fie prezentate/ comunicate rezultatele studiilor de validare.

2. Toate metodele de testare trebuie să fie descrise într-un mod detaliat, precis, astfel încât să fie posibilă reproducerea acestora în cadrul testelor de control efectuate la solicitarea Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar. Trebuie prezentat detaliat orice aparat sau echipament special care se poate utiliza și, dacă este posibil, descrierea trebuie însoțită de o schemă. Formula reactivilor de laborator trebuie să fie însoțită, dacă este necesar, de metoda de preparare. În cazul metodelor de testare incluse în Farmacopeea Europeană, Farmacopeea Română sau în Farmacopeea altui stat membru al Uniunii Europene, această descriere poate fi înlocuită de o referință detaliată la Farmacopeea în cauză.

(A) COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ A PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Documentele care însoțesc cererile pentru obținerea autorizației de comercializare, conform prevederilor art. 12 alin. (5) lit. c), trebuie să cuprindă următoarele informații:

1. Compoziția calitativă

"Compoziția calitativă" a produsului medicinal veterinar trebuie să cuprindă numele/ descrierea:

a) substanței/substanțelor active;

b) constituentului/constituenților excipientului, indiferent de natura acestora sau de cantitatea utilizată, inclusiv coloranți, conservanți, adjuvanți, stabilizatori, agenți de creștere a vâscozității, emulsifianți, substanțe arome și aromatizant etc.

c) constituentilor învelișului exterior al produsului medicinal veterinar — capsule, capsule gelatinoase etc., destinați a fi ingerați sau cu alt mod de administrare la animale.

La aceste date se adaugă orice alte date referitoare la recipient și, după caz, la modul de închidere a acestuia, împreună cu detalii ale dispozitivelor cu

ajutorul cărora se utilizează sau se administrează produsul medicinal veterinar și care se livrează împreună cu acesta.

2. Terminologie uzuală

Fără a se aduce atingere prevederilor art. 12 alin. (5) lit. c), "terminologia uzuală" ce urmează a fi utilizată la descrierea constituentilor produselor medicinale veterinare trebuie să cuprindă:

a) titlul principal al monografiei în cauză, cu referire la Farmacopeea respectivă, pentru substanțele menționate în Farmacopeea Europeană sau în lipsa acesteia, în Farmacopeea Română sau în Farmacopeea altui stat membru al Uniunii Europene;

b) denumirea internațională comună recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), ce poate fi însoțită de o altă denumire comună sau, în lipsa acesteia, denumirea științifică exactă, pentru alte substanțe decât cele de la lit. a). Substanțele care nu au o altă denumire internațională comună sau o denumire științifică exactă, se pot descrie prin indicarea modului de preparare a acestora și a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, orice alte detalii utile;

c) identificarea prin codul "E" stabilit de către Directiva Consiliului 78/25/CEE transpusă în legislația națională prin Norma sanitară veterinară privind coloranții care pot fi adăugați pentru colorarea produselor medicinale veterinare, aprobată prin Ordinul ministrul agriculturii, pădurilor, apelor și mediului [728/2003](#), publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 723 din 16 octombrie 2003, pentru coloranți;

3. Compoziția cantitativă

3.1. Pentru a descrie "compoziția cantitativă" a substanțelor active din produsele medicinale veterinare, trebuie, în funcție de forma farmaceutică în cauză, să se precizeze, pentru fiecare substanță activă, masa sau numărul de unități de activitate biologică, fie pe doză standard, fie pe unitate de masă sau volum. Pentru substanțele care nu pot fi definite chimic se pot utiliza unitățile de activitate biologică. Atunci când o Unitate Internațională de activitate biologică a fost definită de Organizația Mondială a Sănătății, se utilizează aceasta. Dacă nu există o Unitate Internațională definită, unitățile de activitate biologică se exprimă într-un mod care să ofere informații clare privind activitatea substanțelor. Ori de câte ori este posibil, activitatea biologică se indică pe unități de masă sau volum. La informațiile menționate se adaugă:

a) pentru preparatele injectabile, masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă din fiecare recipient, luând în considerare volumul utilizabil al produsului, după reconstituire, unde este cazul;

b) pentru produsele medicinale veterinare ce urmează a fi administrate sub formă de picături, masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă conținută în numărul de picături ce corespund unei cantități de 1 ml sau 1 g de preparat;

c) pentru siropurile, emulsiile, preparatele sub formă de granule și alte forme farmaceutice ce urmează să fie administrate în cantități măsurate, masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă din cantitatea măsurată.

3.2. Substanțele active prezente sub formă de compuși sau derivați trebuie descrise, din punct de vedere cantitativ, prin masa totală a acestora și dacă este necesar, prin masa entității sau entităților active ale moleculei.

3.3. Pentru produsele medicinale veterinare care conțin o substanță activă care face pentru prima dată obiectul unei cereri de autorizare de comercializare în România, compoziția cantitativă a unei substanțe active care este o sare sau un hidrat se exprimă întotdeauna prin masa entității sau entităților active din moleculă. Compoziția cantitativă a tuturor produselor medicinale veterinare autorizate ulterior în România se stabilește în același mod pentru aceeași substanță activă.

4. Dezvoltarea produselor farmaceutice

Trebuie să fie furnizate explicații referitoare la compoziția, constituenții și recipientul care au fost alese, precum și pentru funcția preconizată a excipienților din produsul finit. Explicația respectivă trebuie susținută cu date științifice referitoare la dezvoltarea produselor farmaceutice. De asemenea, trebuie indicată supradozarea la fabricație și justificarea acesteia.

(B) DESCRIEREA METODEI DE FABRICAȚIE

Descrierea metodei de fabricație care se anexează la cererea pentru obținerea autorizației de comercializare, în conformitate cu prevederile art. 12 alin. (5) lit. d), se redactează astfel încât să ofere o imagine corespunzătoare cu privire la natura operațiunilor realizate. În acest sens, descrierea trebuie să includă obligatoriu:

a) menționarea diferitelor etape de fabricație, astfel încât să se poată evalua dacă procesele utilizate la producerea formei farmaceutice ar fi putut să determine o deteriorare a constituenților;

b) detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității produsului finit, în cazul unui proces de fabricație continuu;

c) formula reală de fabricație, cu indicarea cantitativă a tuturor substanțelor utilizate, cantitățile de excipienți putând fi exprimate prin valori aproximative, în măsura în care forma farmaceutică necesită acest lucru. Trebuie menționată orice substanță care ar putea să dispară în timpul fabricației. Trebuie să se indice și se justifice orice supradozare;

d) etapele de fabricație pentru care se efectuează prelevarea de probe pentru testele de control pe flux pentru asigurarea calității produsului finit;

e) studiile experimentale care validează procesul de fabricație, atunci când este utilizată o metodă de fabricație nestandardizată sau când acest lucru este esențial pentru produsul respectiv;

f) detalii ale proceselor de sterilizare și/sau ale procedurilor aseptice utilizate, pentru produsele sterile.

(C) CONTROLUL MATERIILOR PRIME

1. În sensul prezentului alineat, "materiile prime" reprezintă toți constituenții produsului medicinal veterinar și, după caz, ai învelișului exterior al produsului, conform Secțiunii A, Punctul 1, lit. c).

2. În cazul unei substanțe active care nu este descrisă în Farmacopeea Europeană, în Farmacopeea Română sau în Farmacopeea altui stat membru al Uniunii Europene sau în cazul unei substanțe active descrisă în Farmacopeea Europeană, în Farmacopeea Română sau în Farmacopeea altui stat membru al Uniunii Europene, atunci când aceasta este preparată printr-o

metodă care poate produce impurități ce nu sunt menționate în monografia din Farmacopee și pentru care monografia nu permite un control adecvat al calității și care este fabricată de o altă persoană decât solicitantul, acesta din urmă poate dispune ca producătorul substanței active să furnizeze direct Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar descrierea detaliată a metodei de fabricație, a controlului calității în timpul fabricației și a validării procedurilor. În acest caz, producătorul trebuie să furnizeze solicitantului toate datele care îi pot fi necesare acestuia din urmă pentru a și asuma responsabilitatea pentru produsul medicinal veterinar. Producătorul trebuie să confirme în scris solicitantului că va asigura omogenitatea fiecărui lot și că nu va modifica procesul de fabricație sau specificațiile fără să îl informeze. Documentele și informațiile care susțin cererea pentru o astfel de modificare trebuie să fie furnizate Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar. Datele și documentele care însoțesc cererea pentru autorizația de comercializare, conform prevederilor art. 12 alin. (5) lit. i) și lit. j) și art. 13 alin. (1), trebuie să conțină rezultatele testelor, inclusiv analize ale lotului, în special pentru substanțele active, privind controlul calității tuturor constituenților utilizați. Prezentarea acestora se face conform dispozițiilor prezentate în continuare.

2.1. Materii prime specificate în Farmacopei

a) Monografiile din Farmacopeea Europeană trebuie să fie aplicabile tuturor substanțelor care sunt prevăzute în aceasta.

b) În ceea ce privește alte substanțe, care nu sunt în Farmacopeea Europeană, în Farmacopeea Română sau în Farmacopeea altui stat membru al Uniunii Europene, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar poate solicita respectarea Farmacopeei naționale cu privire la produsele fabricate pe teritoriul României.

c) Constituenții care îndeplinesc cerințele din Farmacopeea Europeană sau din Farmacopeea Română sau din Farmacopeea altui stat membru al Uniunii Europene se consideră a fi în conformitate cu prevederilor art. 12 alin. (5) lit. i). În acest caz, descrierea metodelor analitice se poate înlocui cu o trimitere detaliată la Farmacopeea în cauză.

d) Totuși, atunci când o materie primă din Farmacopeea Europeană sau din Farmacopeea Română sau din Farmacopeea altui stat membru al Uniunii Europene a fost preparată printr-o metodă ce poate produce impurități care nu sunt controlate în monografia din Farmacopeea respectivă, trebuie să se declare impuritățile respective și limitele maxime admise ale acestora și trebuie să se descrie o metodă corespunzătoare de testare.

e) În toate cazurile, coloranții trebuie să îndeplinească cerințele normei sanitare veterinare aprobate prin Ordinul ministrului agriculturii, pădurilor, apelor și mediului nr. **728/2003** ce transpune în legislația națională Directiva Consiliului 78/25/CEE.

f) Testele de rutină realizate pentru fiecare lot de materii prime trebuie să fie cele specificate în cererea pentru autorizația de comercializare. Dacă sunt utilizate alte teste decât cele menționate în Farmacopee, trebuie să fie furnizată dovada că materiile prime îndeplinesc cerințele de calitate din Farmacopeea respectivă.

g) În cazurile în care o specificație conținută într-o monografie din Farmacopeea Europeană sau din Farmacopeea Română sau din Farmacopeea altui stat membru al Uniunii Europene este considerată insuficientă pentru asigurarea calității substanței, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar poate solicita deținătorului autorizației de comercializare specificații suplimentare.

h) Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar trebuie să informeze autoritățile responsabile pentru Farmacopeea în cauză. Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să prezinte autorităților responsabile de Farmacopee detalii privind presupusa insuficiență și specificațiile suplimentare aplicate.

i) În cazurile în care o materie primă nu este descrisă nici în Farmacopeea Europeană, nici în Farmacopeea Română și nici în Farmacopeea altui stat membru poate fi acceptată respectarea monografiei Farmacopeei unei țări terțe. În astfel de cazuri, solicitantul trebuie să trimită o copie a monografiei însoțită, dacă este necesar, de validarea metodelor de testare cuprinse în monografie, precum și de o traducere a acesteia, atunci când este cazul.

2.2. Materii prime care nu sunt specificate în Farmacopee

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

a) denumirea substanței, care îndeplinește cerințele prevăzute la titlul I pct. 2 al secțiunii A din partea a II-a, la care se adaugă orice sinonime comerciale sau științifice;

b) definiția substanței, stabilită într-o formă similară celei utilizate în Farmacopeea Europeană, însoțită de documente explicative necesare, în special cele referitoare la structura moleculară, atunci când este cazul. Aceasta este însoțită de descrierea metodei de sinteză. Atunci când substanțele pot fi descrise numai prin metoda de fabricație a acestora, descrierea trebuie să fie suficient de detaliată pentru a caracteriza o substanță cu compoziție și efecte constante;

c) metodele de identificare descrise prin procedurile tehnice complete utilizate pentru producerea substanței, precum și prin metodele de testare folosite în mod obișnuit;

d) testele pentru determinarea purității descrise în funcție de totalitatea impurităților previzibile, în special cele care pot avea un efect nociv, și dacă este necesar, cele care, având în vedere combinația de substanțe la care se referă cererea, ar putea să influențeze stabilitatea produsului medicinal veterinar sau să denatureze rezultatele testelor analitice;

e) o distincție între situația în care efectele farmacologice multiple necesită controlul chimic, fizic sau biologic al constituenților principali și situația în care substanțele conțin una sau mai multe grupe de principii cu activitate similară, pentru care poate fi acceptată o metodă generală de testare, în cazul substanțelor complexe de origine vegetală sau animală;

f) descrierea măsurilor luate pentru prevenirea contaminării acestora cu posibili agenți patogeni, în cazul utilizării materiilor de origine animală;

g) toate măsurile preventive care sunt necesare în timpul depozitării materiei prime și, dacă este necesar, termenul maxim de depozitare dinaintea repetării testului.

2.3. Caracteristici fizico-chimice care pot afecta biodisponibilitatea
Ca parte a descrierii generale a substanțelor active trebuie prezentate următoarele informații referitoare la substanțele active, fie că sunt sau nu menționate în Farmacopei, dacă biodisponibilitatea produsului medicinal depinde de acestea:

- a)** forma cristalină și coeficienții de solubilitate;
- b)** dimensiunea particulelor după pulverizare, dacă este cazul;
- c)** starea de solvatare;
- d)** coeficient de separare ulei/apă⁽¹⁾

⁽¹⁾ Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de uz Veterinar, poate solicita, de asemenea, valori ale pK/pH, în cazul în care consideră că aceste informații sunt esențiale.
Prevederile de la lit. a) — c) nu se aplică substanțelor utilizate numai în soluție.

3. Dacă în procesul de fabricație a produselor medicinale veterinare sunt folosite materii prime, cum ar fi microorganisme, țesuturi de origine animală sau vegetală, celule sau fluide (inclusiv sânge) de origine umană sau animală sau structuri celulare biotehnologice, trebuie întocmită o documentație privind originea și trasabilitatea acestora. Descrierea materiei prime trebuie să includă strategia de fabricație, metodele de purificare/inactivare cu validarea acestora și toate metodele de control pe flux de fabricație, destinate asigurării calității, siguranței și omogenității fiecărui lot de produs finit.

3.1. Atunci când sunt utilizate bănci de celule, trebuie precizat dacă particularitățile celulelor rămân neschimbate la nivelul utilizat pentru producție și ulterior.

3.2. Materialele de însămânțare, băncile de celule, rezervele de ser și alte materii de origine biologică și, ori de câte ori este posibil, materiile prime din care sunt derivate, trebuie testate pentru determinarea agenților externi. Dacă prezența agenților externi, potențial patogeni, este inevitabilă, materialul se utilizează numai dacă prelucrarea ulterioară asigură eliminarea și/sau inactivarea acestora, iar aceasta este validată.

(D) MĂSURI SPECIFICE PRIVIND PREVENIREA TRANSMITERII ENCEFALOPATIILOR SPONGIFORME ANIMALE

Solicitantul trebuie să demonstreze că produsul medicinal veterinar este fabricat conform Notei de îndrumare privind minimalizarea riscului transmiterii agenților encefalopatiei spongiforme animale prin intermediul produselor medicinale veterinare, publicată de Comisia Europeană în Volumul 7 al publicației Normele de reglementare a produselor medicinale în Uniunea Europeană precum și actualizările acesteia.

(E) TESTE DE CONTROL EFECTUATE ÎN ETAPE INTERMEDIARE ALE PROCESULUI DE FABRICAȚIE

1. Documentele care însoțesc cererea pentru obținerea autorizației de comercializare, în conformitate cu prevederile art. 12 alin. (5) lit. i) și j) și ale art. 13 alin. (1), trebuie să includă date referitoare la testele pentru controlul produsului care se pot realiza într-o etapă intermediară a procesului de

fabricație, în vederea asigurării uniformității caracteristicilor tehnice și a procesului de producție.

2. Aceste teste sunt esențiale pentru verificarea conformității produsului medicinal veterinar cu formula în cazul în care, în mod excepțional, un solicitant propune o metodă analitică pentru testarea produsului finit care nu include determinarea tuturor substanțelor active sau a tuturor constituenților excipienților cărora li se aplică aceleași cerințe ca și substanțelor active.

3. Aceleași cerințe se aplică în situația în care controlul calității produsului finit depinde de testele de control pe flux, în special dacă substanța este definită în principal prin metoda de fabricație a acesteia.

(F) TESTE PENTRU PRODUSUL FINIT

1. Pentru controlul produsului finit, un lot de produs finit conține toate unitățile unei forme farmaceutice care s-au obținut din aceeași cantitate inițială de materie primă și care au suferit aceeași serie de operații în procesul de fabricație și/sau sterilizare sau, în cazul unui proces de producție continuu, toate unitățile fabricate într-o perioadă de timp dată. În cererea pentru acordarea autorizației de comercializare trebuie specificate toate testele care se realizează, în mod obișnuit, pentru fiecare lot de produs finit, frecvența testelor care nu se efectuează în mod obișnuit și trebuie să fie indicate valorile limită de aprobare a acestora. Documentele care însoțesc cererea pentru autorizația de comercializare, în conformitate cu art. 12 alin. (5) lit. i) și j) și cu art. 13 alin. (1), trebuie să cuprindă date referitoare la testele de control pentru produsul finit în momentul aprobării. Prezentarea acestora se face în conformitate cu următoarele cerințe:

a) se aplică dispozițiile cuprinse în monografiile generale din Farmacopeea Europeană, Farmacopeea Română sau din Farmacopeea altui stat membru al Uniunii Europene, pentru toate produsele definite în acestea.

b) dacă se utilizează alte proceduri de testare și valori limită decât cele menționate în monografiile generale din Farmacopeea Europeană, Farmacopeea Română sau din Farmacopeea altui stat membru al Uniunii Europene, se prezintă dovada că produsul finit ar putea, dacă este testat conform acestor monografii, să îndeplinească cerințele de calitate din aceste farmacopei pentru forma farmaceutică în cauză.

1.1. Caracteristicile generale ale produsului finit

Printre testările produsului finit se includ întotdeauna câteva teste pentru controlul caracteristicilor generale ale unui produs. Ori de câte ori este cazul, aceste teste se raportează la controlul maselor medii și a abaterilor maxime, la testele mecanice, fizice sau microbiologice, la caracteristicile organoleptice și fizice, precum: densitate, pH, indice de refracție etc. Pentru fiecare din aceste caracteristici și pentru fiecare caz special, solicitantul trebuie să precizeze standardele și limitele de toleranță. Trebuie descrise cu precizie condițiile de testare, atunci când este cazul, împreună cu echipamentul/aparatura utilizate și standardele, ori de câte ori acestea nu sunt precizate în Farmacopeea Europeană, Farmacopeea Română sau în Farmacopeea altui stat membru al Uniunii Europene. În același mod se procedează în cazurile în care nu este posibilă aplicarea metodelor prevăzute în aceste farmacopei. În plus, pentru formele farmaceutice solide care se administrează oral trebuie să se facă studii in vitro pentru determinarea

vitezei de eliberare și de dizolvare a substanței sau a substanțelor active. Aceste studii trebuie realizate și atunci când se utilizează alte moduri de administrare, dacă Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor consideră acest lucru necesar.

1.2. Identificarea și determinarea substanței/substanțelor active Identificarea și determinarea substanței/substanțelor active trebuie să se efectueze fie pe o probă reprezentativă din lotul de producție, fie pe un număr de unități de dozare analizate individual. Cu excepția cazului în care există o justificare corespunzătoare, abaterea maximă acceptabilă pentru conținutul de substanță activă din produsul finit poate fi de maximum $\pm 5\%$ în momentul fabricației. Pe baza testelor de stabilitate, producătorul trebuie să propună și să justifice valorile limită ale toleranței maxime acceptabile pentru conținutul de substanță activă din produsul finit, până la expirarea termenului de valabilitate propus. În cazuri excepționale de amestecuri deosebit de complexe, atunci când determinarea substanțelor active necesită o investigație complexă, dificil de realizat pentru fiecare lot de producție, se poate omite determinarea uneia sau a mai multor substanțe active în produsul finit, cu condiția ca aceste determinări să se realizeze în etapele intermediare ale procesului de producție. Această derogare nu poate fi extinsă pentru caracterizarea substanțelor în cauză. La această tehnică simplificată trebuie adăugată o metodă de evaluare cantitativă, care, după introducerea pe piață a produsului medicinal veterinar, să permită Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar verificarea conformității produsului medicinal veterinar cu specificațiile menționate în dosarul de autorizare. Testarea biologică in vivo sau in vitro este obligatorie atunci când metodele fizico-chimice nu pot oferi informații specifice privind calitatea produsului. Această determinare trebuie să includă, pe cât posibil, materiale de referință și analize statistice care să permită calcularea limitelor de siguranță. Dacă aceste teste nu pot fi efectuate pentru produsul finit, acestea se pot realiza într-o etapă intermediară, cât mai târziu posibil în procesul de fabricație. În cazul în care datele prezentate la lit. B indică utilizarea unei supradoze semnificative de substanțe active utilizate la fabricarea unui produs medicinal veterinar, descrierea testelor de control pentru produsul finit trebuie să includă, unde este cazul, analiza chimică, studiul toxico-farmacologic pentru determinarea modificărilor suferite de substanță și, după caz, caracterizarea și/sau analiza produselor de degradare.

1.3. Identificarea și determinarea constituenților excipienților

În măsura în care este necesar, trebuie realizate teste de identificare a constituenților excipienților. Metoda de testare propusă pentru identificarea coloranților trebuie să permită o verificare cu privire la existența acestor substanțe în lista anexată la norma sanitară veterinară aprobată prin Ordinul ministrului agriculturii, pădurilor, apelor și mediului nr. **728/2003** ce transpune în legislația națională Directiva Consiliului 78/25/CEE. O determinare a limitei superioare și inferioare este obligatorie pentru agenții de conservare, alături de o determinare a limitei superioare pentru orice alt constituent al excipientului care ar putea influența negativ funcțiile fiziologice. O determinare a limitei superioare și inferioare este obligatorie

pentru excipientul care poate afecta biodisponibilitatea unei substanțe active, cu excepția cazului în care biodisponibilitatea unei substanțe este garantată prin alte teste corespunzătoare.

1.4. Teste de siguranță

În afară de testele farmacotoxicologice prezentate împreună cu cererea pentru acordarea autorizației de comercializare, se includ, ca date analitice, date cu privire la testele de siguranță, cum ar fi: sterilitatea, endotoxinele bacteriene, pirogenitatea și toleranța locală la animale, ori de câte ori astfel de teste trebuie să se realizeze în mod normal pentru verificarea calității produsului.

(G) TEST DE STABILITATE

1. Documentele care însoțesc cererea pentru acordarea autorizației de comercializare, în conformitate cu prevederile art. 12 alin. (5) lit. f) și i), trebuie să cuprindă:

a) descriere a investigațiilor prin care s-au determinat termenul de valabilitate, condițiile de depozitare recomandate și specificațiile pentru expirarea termenului de valabilitate propuse de către solicitant;

b) în cazul premixurilor pentru furajele medicamentate, informații pentru stabilirea termenului de valabilitate al furajelor medicamentate fabricate din aceste premixuri, în conformitate cu instrucțiunile recomandate pentru utilizare;

c) dacă un produs finit trebuie reconstituit înaintea administrării, detalii referitoare la termenul de valabilitate propus pentru produsul reconstituit, coroborate cu informațiile privind stabilitatea;

d) în cazul recipientelor care conțin mai multe doze, date referitoare la stabilitate care să justifice termenul de valabilitate după prima deschidere a recipientului;

e) dacă un produs finit poate genera produse de degradare, solicitantul trebuie să le declare și să indice metodele de caracterizare și de testare pentru aceste produse;

f) concluziile care conțin rezultatele analizelor, care justifică termenul de valabilitate propus în condițiile de depozitare recomandate și specificațiile pentru produsul finit la expirarea termenului de valabilitate, în condițiile de depozitare recomandate;

g) date despre nivelul maxim acceptabil al produselor de degradare la expirarea termenului de valabilitate;

h) studii cu privire la interacțiunea dintre produs și recipient, ori de câte ori se consideră că există riscul unei astfel de interacțiuni, în special în cazul preparatelor injectabile sau aerosolilor pentru uz intern.

PARTEA III: Teste de siguranță și studii ale reziduurilor

Documentele care însoțesc cererea pentru acordarea autorizației de comercializare, în conformitate cu prevederile art. 12 alin. (5) lit. j) și art. 13 alin. (1), trebuie să prezinte testele efectuate conform prevederilor Hotărârii Guvernului nr. [63/2002](#) privind aprobarea Principiilor de bună practică de laborator, precum și inspecția și verificarea respectării acestora în cazul testărilor efectuate asupra substanțelor chimice, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 102 din 6 februarie 2002, cu modificările și

completările ulterioare, care transpune în legislația națională Directivele Parlamentului European și ale Consiliului [2004/9/CE](#) și [2004/10/CE](#).

▣ **SECȚIUNEA A: TESTE DE SIGURANȚĂ**

▣ **CAPITOLUL I: Efectuarea testelor**

▣ **1. Prevederi generale**

▣ **1.1.** Documentația privind testele de siguranță trebuie să cuprindă informații despre:

a) posibila toxicitate a produsului medicinal veterinar și orice efecte periculoase sau nedorite care pot apărea la animale în condițiile propuse de utilizare. Acestea trebuie determinate în raport cu gravitatea stării patologice în cauză;

b) posibilele efecte dăunătoare asupra oamenilor pe care le pot avea reziduurile produsului medicinal veterinar din alimente obținute de la animalele tratate și dificultățile pe care ar putea să le creeze aceste reziduuri în prelucrarea industrială a alimentelor;

c) posibilele riscuri care ar putea rezulta în urma expunerii oamenilor la produsul medicinal veterinar în timpul administrării acestuia la animale;

d) posibilele riscuri pentru mediu care ar putea rezulta din utilizarea produsului medicinal veterinar.

1.2. Toate rezultatele trebuie să fie precise și general valabile. Ori de câte ori este cazul, trebuie să se utilizeze metode matematice și statistice pentru elaborarea metodelor experimentale și pentru evaluarea rezultatelor. De asemenea, clinicienii trebuie informați cu privire la potențialul terapeutic al produsului și la riscurile legate de utilizarea acestuia.

1.3. În cazul în care metaboliților compusului de bază reprezintă reziduurile în cauză este necesară testarea acestora.

1.4. Un excipient utilizat în domeniul farmaceutic pentru prima dată se consideră drept substanță activă.

▣ **2. Farmacologie**

2.1. Studiile farmacologice sunt de o importanță fundamentală pentru clarificarea mecanismelor prin care produsul medicinal veterinar produce efecte terapeutice și, în consecință, în partea a IV a sunt incluse studiile farmacologice realizate la speciile de animale experimentale și țintă.

2.2. Studiile farmacologice pot ajuta la înțelegerea fenomenelor toxicologice. Dacă un produs medicinal veterinar produce efecte farmacologice în absența unui răspuns toxic sau în doze mai mici decât cele necesare pentru a produce toxicitate, aceste efecte farmacologice trebuie luate în considerare pe parcursul evaluării siguranței produsului medicinal veterinar.

2.3. Documentația referitoare la testele de siguranță trebuie precedată întotdeauna de detalii privind cercetările farmacologice efectuate pe animalele de laborator și de toate rezultatele obținute pe parcursul studiilor clinice efectuate la animalele țintă.

▣ **3. Toxicologie**

3.1. Toxicitatea la o singură doză

▣ **3.1.1.** Studiile privind toxicitatea la o singură doză sunt utilizate pentru a prognoza:

a) posibilele efecte ale supradozării acute la specia țintă;

b) posibilele efecte ale administrării accidentale la oameni;

e) dozele care pot fi utile în studiile de toxicitate prin administrare repetată.

3.1.2. Studiile privind toxicitatea la o singură doză indică efectele toxice acute ale substanței și durata de timp care precede debutul și atenuarea acestora.

3.1.3. Studiile privind toxicitatea trebuie realizate pe cel puțin două specii de mamifere. Una din speciile de mamifere poate fi înlocuită, dacă este cazul, cu o specie de animale căreia îi este destinat produsul medicinal veterinar. Trebuie studiate cel puțin două căi diferite de administrare. Una dintre acestea poate fi identică sau similară cu cea propusă pentru specia țintă. Aceste căi trebuie studiate dacă se anticipează expunerea substanțială a utilizatorului produsului medicinal veterinar, de exemplu prin inhalare sau contact dermic.

3.1.4. Pentru a reduce numărul și suferința animalelor implicate, trebuie dezvoltate în permanență noi proceduri pentru testarea toxicității la o singură doză. Sunt acceptate studiile realizate în conformitate cu aceste noi proceduri, în cazul în care acestea sunt validate în mod corespunzător, precum și studiile realizate în conformitate cu ghidurile recunoscute pe plan internațional.

3.2. Toxicitatea la doze repetate

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

3.2.2. În cazul substanțelor sau produselor medicinale veterinare destinate exclusiv utilizării la animalele de la care nu se obțin alimente, este suficient un studiu de toxicitate la doze repetate pentru una din speciile de animale de laborator. Acest studiu poate fi înlocuit cu un studiu efectuat pe animalul țintă. Frecvența și calea de administrare, precum și durata studiului trebuie alese luându-se în considerare condițiile propuse de utilizare clinică. Expertul trebuie să motiveze gradul de extindere, durata studiilor și dozele alese.

3.2.3. În cazul substanțelor sau produselor medicinale veterinare destinate utilizării la animalele de la care se obțin alimente, studiul trebuie să fie efectuat la cel puțin două specii, din care una trebuie să nu fie rozătoare. Trebuie să se motiveze alegerea speciilor, având în vedere cunoștințele disponibile cu privire la metabolizarea produsului la animale și la om. Substanța care face obiectul testului se administrează pe cale orală. Durata testului trebuie să fie de minimum 90 de zile. Se va motiva clar metoda, frecvența administrării și durata experimentelor.

3.2.4. Doza maximă se alege astfel încât să permită evidențierea efectelor dăunătoare. Nivelul cel mai mic al dozei nu trebuie să producă nici un semn de toxicitate.

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

3.2.6. În cazul combinațiilor noi de substanțe cunoscute care au fost studiate conform prevederilor prezentei norme sanitare veterinare, expertul poate modifica, după caz, testele privind toxicitatea la doze repetate, cu excepția cazului în care testele de toxicitate au demonstrat existența unor efecte toxice amplificate sau noi, prezentând motivele acestor modificări.

3.3. Toleranța pentru specia țintă

Trebuie furnizate detalii cu privire la orice semne de intoleranță observate pe parcursul studiilor efectuate la speciile țintă, în conformitate cu cerințele de la lit. B cap. I din partea a IV-a. Trebuie identificate studiile în cauză, dozele la care a apărut intoleranța, speciile și rasele în cauză. De asemenea, Trebuie comunicate detaliat toate modificările fiziologice neașteptate.

3.4. Toxicitatea reproductivă, inclusiv teratogenitatea

3.4.1. Studiul efectelor asupra reproducției

3.4.1.1. Obiectivul acestui studiu este identificarea eventualelor alterări ale funcției reproductive masculine sau feminine sau a efectelor dăunătoare asupra descendenților care ar putea rezulta în urma administrării produselor medicinale veterinare sau substanțelor studiate.

3.4.1.2. În cazul substanțelor sau produselor medicinale veterinare destinate utilizării la animalele de la care se obțin alimente, studiul efectelor asupra reproducerii trebuie să se realizeze în cursul a două generații, pentru cel puțin o specie, de obicei pe rozătoare. Substanța sau produsul care fac obiectul studiului se administrează masculilor și femelelor la un interval de timp adecvat înainte de împerechere. Administrarea continuă până la înțărirea generației F2. Se utilizează cel puțin trei niveluri de doze. Doza maximă trebuie aleasă astfel încât să se evidențieze efectele patologice. Doza minimă nu trebuie să producă semne de toxicitate.

3.4.1.3. Evaluarea efectelor asupra reproducerii se face pe baza fertilității, gestației și comportamentului matern; alăptării, creșterii și dezvoltării descendentului F1 de la concepție la maturitate precum și dezvoltării descendentului F2 până la înțărirea.

3.4.2. Studiul efectelor embriotoxice/fetotoxice, inclusiv teratogenitatea

3.4.2.1. În cazul substanțelor sau produselor medicinale veterinare destinate utilizării la animalele de la care se obțin alimente, trebuie realizate studii ale efectelor embriotoxice/fetotoxice, inclusiv teratogenitatea. Aceste studii trebuie efectuate pe cel puțin două specii de mamifere, de obicei rozătoare și iepuri. Informațiile cu privire la test trebuie să cuprindă: numărul de animale, dozele, data administrării și criteriile pentru evaluarea rezultatelor care depind de nivelul cunoștințelor științifice din momentul depunerii cererii și gradul de reprezentativitate statistică la care trebuie să ajungă rezultatele. Studiul pe rozătoare poate fi combinat cu studiul efectelor asupra funcției reproductive.

3.4.2.2. În cazul substanțelor sau produselor medicinale veterinare care nu sunt destinate utilizării la animalele de la care se obțin alimente, trebuie să se realizeze un studiu al efectelor embriotoxice/fetotoxice, inclusiv al teratogenității, pentru cel puțin o specie, care poate fi specia țintă, dacă produsul este destinat animalelor care ar putea fi utilizate pentru reproducere.

3.5. Mutagenitatea

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

3.5.2. Pentru orice substanță nouă destinată utilizării în produsele medicinale veterinare trebuie evaluate și proprietățile mutagene ale acesteia.

3.5.3. Numărul și tipurile testelor și criteriilor pentru evaluarea rezultatelor depind de nivelul cunoștințelor științifice din momentul depunerii cererii.

3.6. Carcinogenitatea

Trebuie să se realizeze studii pe termen lung privind carcinogenitatea la animale, în cazul substanțelor cu care oamenii vin în contact și care:

- a) prezintă o analogie chimică cu substanțe carcinogene cunoscute,
- b) au condus, pe durata testelor de mutagenitate, la rezultate care indică posibilitatea unor efecte carcinogene,
- c) au determinat apariția unor manifestări suspecte pe parcursul testelor de toxicitate.

Pentru elaborarea studiilor de carcinogenitate și pentru evaluarea rezultatelor acestora trebuie să se țină seama de nivelul cunoștințelor științifice la momentul în care se prezintă solicitarea.

3.7. Excepții

Atunci când un produs medicinal veterinar este destinat utilizării topice, trebuie studiată absorbția sistemică la specia țintă. Dacă se dovedește că absorbția sistemică este nesemnificativă, se pot omite testele de toxicitate la doze repetate, testele pentru toxicitate reproductivă și testele de carcinogenitate, exceptând cazurile în care:

- a) în condițiile de utilizare produsului medicinal veterinar poate fi ingerat de animal;
- b) produsul medicinal veterinar poate ajunge în alimentele obținute de la animalul tratat.

4. Alte cerințe

4.1. Imunotoxicitatea

4.1.1. Atunci când efectele observate la animale pe parcursul studiilor cu doze repetate includ modificări specifice în volumul și/sau în histologia organelor limfoide, precum și modificări celulare ale țesuturilor limfoide, ale măduvei osoase sau leucocitelor periferice, se vor realiza și studii suplimentare privind efectele produsului asupra sistemului imunitar. Pentru elaborarea studiilor de carcinogenitate și pentru evaluarea rezultatelor acestora trebuie să se țină seama de nivelul cunoștințelor științifice la momentul în care se prezintă solicitarea.

4.2. Proprietăți microbiologice ale reziduurilor

4.2.1. Posibilele efecte asupra florei intestinale umane

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

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

În anumite cazuri, poate fi necesară efectuarea de teste pentru a se stabili dacă reziduurile prezintă inconveniente care afectează procesele tehnologice de prelucrare industrială a alimentelor.

4.3. Observații la om

În cazul în care compușii produsului medicinal veterinar sunt utilizați ca produse medicinale în terapia umană trebuie să se întocmească un raport cu privire la toate efectele observate la om, inclusiv reacțiile adverse, precum și la cauza acestora, în măsura în care acestea sunt importante pentru evaluarea produsului medicinal veterinar și, dacă este cazul, bazându-se pe rezultatele testelor din documentele bibliografice. De asemenea, trebuie specificate motivele în cazul în care compușii produselor medicinale veterinare nu sunt utilizați sau nu mai sunt utilizați ca produse medicinale în terapia umană.

5. Ecotoxicitate

5.1. Obiectivul studiului ecotoxicității asupra unui produs medicinal veterinar este reprezentat de evaluarea potențialelor efecte negative pe care utilizarea produsului le are asupra mediului, precum și identificarea eventualelor măsuri de precauție care sunt necesare pentru a reduce astfel de riscuri.

5.2. Evaluarea ecotoxicității este obligatorie pentru toate cererile de acordare a autorizației de comercializare a unui produs medicinal veterinar, altele decât cererile depuse în conformitate cu prevederile art. 12 alin. (5) lit. j) și ale art. 13 alin. (1).

5.3. Această evaluare se realizează în două faze:

5.3.1. În prima fază, se evaluează gradul potențial de expunere la mediu a produsului, a substanțelor active ale acestuia sau a metabolizilor, luând în considerare:

a) speciile țintă și modul de utilizare propus, de exemplu: tratamentul colectiv sau tratamentul individual al animalelor;

b) modul de administrare, în special posibilitatea ca produsul să pătrundă direct în ecosistem;

c) posibila excreție de către animalele tratate a produsului, a substanțelor active ale acestuia sau a metabolizilor în mediu și persistența acestora în excreții;

d) eliminarea produsului neutilizat sau a deșeurilor acestuia.

5.3.2. În faza a doua, având în vedere gradul de expunere a produsului la mediu și informațiile disponibile cu privire la proprietățile fizico-chimice, farmacologice și/sau toxicologice ale produsului care a fost obținut pe parcursul efectuării celorlalte teste și studii solicitate de prezenta normă sanitară veterinară, expertul stabilește dacă este necesară studierea suplimentară a efectelor produsului asupra ecosistemelor specifice.

5.4. Studiile suplimentare a efectelor produsului medicinal veterinar asupra ecosistemelor specifice trebuie să cuprindă informații cu privire la:

a) evoluția și comportamentul în sol;

b) evoluția și comportamentul în apă și aer;

c) efectele asupra organismelor acvatice;

d) efectele asupra organismelor, altele decât cele țintă.

Aceste studii suplimentare trebuie realizate în conformitate cu protocoalele de testare stabilite în anexa nr. 3 la Hotărârea Guvernului [490/2002](#) pentru aprobarea Normelor metodologice de aplicare a Ordonanței de Urgență a Guvernului nr. [200/2000](#) privind clasificarea, etichetarea și ambalarea substanțelor și preparatelor chimice periculoase, publicată în Monitorul Oficial

al României, Partea I, nr. 187 din 25 martie 2003, care transpune în legislația națională Directiva Consiliului 67/548/CEE sau, atunci când un domeniu nu este acoperit în întregime de aceste protocoale, în conformitate cu alte protocoale recunoscute pe plan internațional cu privire la produsul medicinal veterinar și/sau substanțele active ale acestora și/sau metabolizii excretați, dacă este cazul. Numărul și tipurile testelor, precum și criteriile de evaluare ale acestora depind de nivelul cunoștințelor științifice din momentul depunerii cererii.

~~CAPITOLUL II: Prezentarea informațiilor și a documentelor~~

Dosarul testelor de siguranță trebuie să conțină următoarele:

a) o introducere în care este definit subiectul, însoțită de referințele bibliografice utile;

b) identificarea detaliată a substanței aflate în curs de examinare, incluzând:

1. denumirea internațională comună;

2. denumirea dată de Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată

3. numărul acordat de Serviciul de Chimie Abstractă;

4. clasificarea terapeutică și farmacologică;

5. sinonime și abrevieri;

6. formula structurală;

7. formula moleculară;

8. greutatea moleculară;

9. gradul de impuritate;

10. compoziția calitativă și cantitativă a impurităților;

11. descrierea proprietăților fizice;

12. punctul de topire;

13. punctul de fierbere;

14. presiunea de vapori;

15. solubilitatea în apă și solvenți organici, exprimată în g/l, indicându-se temperatura;

16. densitatea;

17. spectrele de rotație, refracție etc.

e) un protocol experimental detaliat în care sunt prezentate motivele pentru eventuala omitere a testelor menționate anterior, o descriere a metodelor, aparaturii și materialelor utilizate, detalii cu privire la specia, rasa sau tipul animalelor, locul în care au fost obținute, numărul și condițiile în care acestea au fost adăpostite și furajate, precizându-se, printre altele, dacă acestea au fost libere de agenți patogeni specifici;

d) toate rezultatele obținute, favorabile sau nefavorabile. Datele originale sunt descrise suficient de detaliat pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea acestora de către autor. Cu titlu explicativ, rezultatele pot fi însoțite de ilustrații;

e) o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare, precum și variația datelor;

f) o discuție obiectivă asupra rezultatelor obținute, care să conducă la concluzii privind siguranța substanței, limita de siguranță a acesteia la animalul testat și la animalul țintă și posibilele efecte secundare, domeniile de aplicare, nivelurile dozei active și posibilele incompatibilități;

g) o descriere detaliată și o discuție aprofundată a rezultatelor studiului referitor la siguranța reziduurilor în alimente și relevanța acestuia pentru evaluarea potențialelor riscuri prezentate de reziduuri pentru om. Această discuție este urmată de propuneri pentru garantarea eliminării oricărui pericol pentru om prin aplicarea criteriilor de evaluare recunoscute pe plan internațional, de exemplu: nici un efect observat la animale, propuneri pentru alegerea unui factor de siguranță și pentru o doză zilnic acceptabilă;

h) o discuție detaliată a tuturor riscurilor pentru persoanele care prepară produsul medicinal veterinar sau îl administrează la animale, urmată de propuneri de măsuri adecvate în vederea reducerii acestor riscuri;

i) o discuție detaliată a riscurilor pe care utilizarea produsului medicinal veterinar în condițiile practice propuse le ar putea prezenta pentru mediu, urmată de propuneri adecvate pentru reducerea acestor riscuri;

j) toate informațiile necesare pentru a informa clinicianul cu privire la utilitatea produsului propus. Această discuție este completată cu sugestii referitoare la efectele secundare și posibilul tratament în cazul apariției reacțiilor toxice acute la animalele cărora urmează să le fie administrat produsul;

k) un raport final al expertului, care prezintă o analiză critică a informațiilor menționate anterior, ținând cont de nivelul cunoștințelor științifice din momentul depunerii cererii, împreună cu un rezumat detaliat al rezultatelor testelor de siguranță și referințe bibliografice.

SECTIUNEA B: STUDII ALE REZIDUURILOR

CAPITOLUL I: Efectuarea testelor

1. Prevederi generale

1.1. În sensul prezentei norme sanitare veterinare, prin "reziduuri" se înțeleg toate substanțele active sau metaboliții acestora care rămân în carnea sau în celelalte alimente obținute de la animalul căruia i a fost administrat produsul medicinal veterinar în cauză.

1.2. Obiectivul studierii reziduurilor este de a stabili în ce condiții și în ce măsură persistă reziduuri în alimentele care provin de la animalele tratate și de a stabili perioadele de așteptare care trebuie să fie respectate pentru a elimina orice pericol pentru sănătatea publică și/sau dificultățile pentru prelucrarea industrială a alimentelor.

1.3. Evaluarea riscului datorat reziduurilor presupune stabilirea prezenței reziduurilor la animalele tratate în condițiile recomandate de utilizare și studierea efectelor acestor reziduuri.

1.4. În cazul produselor medicinale veterinare destinate animalelor de la care se obțin alimente, documentația referitoare la reziduuri trebuie să indice:

a) în ce măsură și pe ce durată persistă reziduurile produsului medicinal veterinar sau metaboliții acestuia în țesuturile animalului tratat sau în alimentele obținute de la acesta;

b) faptul că, pentru prevenirea oricărui riscuri pentru sănătatea consumatorului alimentelor obținute de la animalele tratate sau a dificultăților care pot apărea la prelucrarea industrială a alimentelor, este posibil să se stabilească perioade de așteptare realiste, care pot fi respectate în condițiile practice de creștere;

e) faptul că sunt disponibile metode analitice practice, adecvate utilizării de rutină, pentru a verifica respectarea perioadei de așteptare.

2. Metabolism și cinetica reziduurilor

2.1. Farmacocinetică: absorbție, distribuție, biotransformare și excreție

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

2.1.2. Speciei țintă trebuie să i se administreze produsul final sau o formulă bioechivalentă, în doza maximă recomandată.

2.1.3. Având în vedere metoda de administrare, trebuie menționat detaliat gradul de absorbție a produsului medicinal veterinar. Dacă se demonstrează că, în cazul aplicării topice, absorbția sistemică a produselor este nesemnificativă, nu sunt necesare alte studii ale reziduurilor.

2.1.4. Trebuie să se descrie distribuția produsului medicinal veterinar la specia țintă. Se ia în considerare posibilitatea fixării produsului medicinal veterinar de proteinele plasmatiche sau pătrunderea acestuia în lapte sau ouă și acumularea de compuși lipofili.

2.1.5. Trebuie să se descrie căile de excreție a produsului medicinal veterinar de la animalul țintă.

2.1.6. Trebuie să se identifice și să se caracterizeze principalii metaboliți.

2.2. Eliminarea reziduurilor

2.2.1. Obiectivul acestor studii, care măsoară viteza cu care sunt eliminate reziduurile de la animalul țintă după ultima administrare a produsului medicinal veterinar, este de a permite stabilirea perioadelor de așteptare a produsului medicinal veterinar.

2.2.2. La diferite intervale de timp, după ce animalul utilizat pentru testare a primit doza finală de produs medicinal veterinar, trebuie determinate, cu ajutorul metodelor fizice, chimice sau biologice corespunzătoare, cantitățile de reziduuri prezente. Trebuie specificate procedurile tehnice, fiabilitatea și sensibilitatea metodelor utilizate.

3. Metoda analitică de rutină pentru detectarea reziduurilor

3.1. Trebuie să se menționeze procedurile analitice care pot fi efectuate pe parcursul unei examinări de rutină și care au un nivel de sensibilitate care permite depistarea cu certitudine a încălcării limitelor maxime permise ale reziduurilor.

3.2. Trebuie descrisă în detaliu metoda analitică propusă. Aceasta trebuie să fie validată și suficient de simplă pentru a fi utilizată în condiții normale de monitorizare a reziduurilor.

3.3. Trebuie descrise următoarele caracteristici:

a) specificitatea;

b) acuratețea, inclusiv sensibilitatea;

c) precizia;

d) limita de detecție;

e) limita de cuantificare;

f) practicabilitatea și aplicabilitatea în condiții normale de laborator;

g) sensibilitatea la interferență.

3.4. Metoda analitică propusă se evaluează ținând cont de nivelul stadiului cunoștințelor științifice din momentul depunerii cererii.

CAPITOLUL II: Prezentarea informațiilor și a documentelor

Dosarul privind studiile referitoare la reziduuri cuprinde următoarele date:

a) o introducere în care este definit subiectul, însoțită de toate referințele bibliografice utile;

b) o descriere detaliată a produsului medicinal veterinar, inclusiv:

1. compoziția;

2. puritatea;

3. identificarea lotului;

4. relația cu produsul finit;

5. activitatea specifică și puritatea radioactivă a substanțelor marcate;

6. poziția în molecule a atomilor marcați;

c) un protocol experimental detaliat în care sunt prezentate motivele pentru eventuala omitere a anumitor studii menționate anterior, o descriere a metodelor, aparaturii și materialelor utilizate, detalii cu privire la specia, rasa sau tipul de animale, locul în care acestea au fost obținute, numărul acestora și condițiile în care au fost adăpostite și hrănite;

d) toate rezultatele obținute, favorabile sau nefavorabile. Datele originale sunt descrise suficient de detaliat pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor, independent de interpretarea acestora de către autor. Rezultatele pot fi însoțite de ilustrații;

e) o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare, precum și variația datelor;

f) o discuție obiectivă a rezultatelor obținute, urmată de propuneri pentru limitele maxime de reziduuri pentru substanțele active pe care le conține produsul, specificându-se reziduul de marcarea și țesuturile țintă implicate, precum și propuneri privind perioadele de așteptare necesare, pentru a garanta că în alimentele obținute de la animalele tratate nu sunt prezente reziduuri care ar putea constitui un risc pentru consumatori;

g) un raport final al expertului care prezintă o analiză critică detaliată a informațiilor menționate anterior, ținând cont de nivelul cunoștințelor științifice din momentul depunerii cererii, împreună cu un rezumat detaliat al rezultatelor studiilor privind reziduurile și referințe bibliografice exacte.

PARTEA IV: Teste preclinice și clinice

Informațiile și documentele care însoțesc cererile pentru acordarea autorizațiilor de comercializare în temeiul art. 12 alin. (5) lit. j) și art. 13 alin. (1), trebuie prezentate în conformitate cu prevederile prezentei părți.

CAPITOLUL I: Cerințe preclinice

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

(A) FARMACOLOGIE

1.A.1. Farmacodinamică

1.1.A.1.1. Studiul farmacodinamicii urmează două principii distincte:

1.2.A.1.2. În primul rând, trebuie să se descrie în mod adecvat mecanismul de acțiune și efectele farmacologice pe care se bazează aplicarea recomandată în practică. Rezultatele trebuie să se exprime în termeni cantitativi utilizând, de exemplu, curbe doză-efect sau curbe timp-efect etc. și, ori de câte ori este posibil, comparându-se cu o substanță a cărei activitate este bine cunoscută. Dacă, pentru o substanță activă, se declară o

eficacitate mai mare, trebuie să se demonstreze diferența precum și dacă aceasta este semnificativă, din punct de vedere statistic, pentru substanța activă.

1.3.A.1.3. În al doilea rând, expertul trebuie să prezinte o evaluare farmacologică generală a substanței active, referindu-se, în mod special, la posibilitatea apariției efectelor secundare. În general, se studiază principalele funcții ale substanței active.

1.4.A.1.4. Se studiază efectul căii de administrare, formula etc., privind activitatea farmacologică a substanței active.

1.5.A.1.5. Cercetările trebuie intensificate atunci când doza recomandată se apropie de cea care poate produce reacții adverse.

1.6.A.1.6. Trebuie realizată o descriere detaliată a metodelor experimentale, cu excepția cazului în care acestea sunt proceduri standard, astfel încât metodele să poată fi reproduse, iar expertul trebuie să le stabilească valabilitatea. Rezultatele experimentale trebuie prezentate în mod clar, iar pentru anumite tipuri de teste trebuie să se indice și semnificația statistică a acestora.

1.7.A.1.7. Trebuie să se studieze orice modificare cantitativă a răspunsurilor obținute în urma administrării repetate a substanței, cu excepția cazului în care există motive întemeiate să se procedeze altfel.

1.8.A.1.8. Combinațiile de produse medicinale veterinare pot rezulta fie din premise de ordin farmacologic, fie din indicații clinice. În primul caz, studiile farmacodinamice și/sau farmacocinetice trebuie să evidențieze acele interacțiuni care ar putea crea o combinație valoroasă în întrebuintărea clinică. În cel de al doilea caz, dacă justificarea științifică a combinației de produse medicinale veterinare se obține prin intermediul experimentelor clinice, expertul trebuie să stabilească dacă este posibilă demonstrarea efectelor anticipate ale combinației asupra animalelor și să studieze, cel puțin, importanța oricăror reacții adverse. Dacă o combinație include o substanță activă nouă, aceasta din urmă trebuie să fi fost în prealabil studiată în detaliu.

2.A.2. Farmacocinetică

2.1.A.2.1. Informațiile farmacocinetice fundamentale privind o substanță activă nouă sunt utile într-un context clinic. Farmacocinetica poate fi clasificată în două categorii principale:

(i)farmacocinetică descriptivă care permite evaluarea parametrilor fundamentali, precum: epurarea organismului, volumul/volumele de distribuție, timpul mediu de remanentă etc.

(ii)utilizarea parametrilor fundamentali pentru studierea relațiilor dintre regimul de dozare, concentrația plasmatică și tisulară și efectele farmacologice, terapeutice sau toxice.

2.2.A.2.2. Pentru speciile țintă, studiile farmacocinetice sunt necesare în scopul utilizării produselor medicinale veterinare cu cea mai mare eficacitate și siguranță posibilă. Astfel de studii sunt utile, în special, pentru a ajuta clinicianul să stabilească regimul de dozare: calea și locul de administrare, doza, intervalul dintre doze, numărul de administrări etc. și să adopte regimuri de dozare în funcție de anumite variabile ale populației, cum ar fi vârsta și boala. Acestea pot fi mai eficiente la anumite animale și oferă, în

general, mai multe informații decât studiile clasice de titrare a dozelor. În cazul unor combinații noi ale substanțelor cunoscute care au fost studiate conform prevederilor prezentei norme sanitare veterinare, studiile farmacocinetice ale combinației stabilite nu sunt necesare dacă se poate demonstra că administrarea substanțelor active în combinația stabilită nu le modifică proprietățile farmacocinetice.

▣3.A.3. Biodisponibilitate/bioechivalență

Pentru a se stabili bioechivalența, trebuie să se realizeze studii corespunzătoare ale biodisponibilității:

a) atunci când se compară o nouă formulă a unui produs medicinal veterinar cu cea existentă;

b) atunci când se compară o nouă metodă sau cale de administrare cu una deja stabilită;

c) în toate cazurile menționate la art. 13 alin. (1).

▣(B) TOLERANȚA LA SPECIILE DE ANIMALE ȚINTĂ

Obiectivul studiului privind toleranța la speciile de animale țintă se realizează pentru toate speciile de animale cărora le este destinat produsul medicinal veterinar prin efectuarea de teste de toleranță locală și generală, destinate să stabilească:

a) o doză tolerată suficient de mare pentru a permite o limită de siguranță adecvată;

b) simptomele clinice de intoleranță, utilizând calea/căile de administrare recomandată/recomandate, în măsura în care acest lucru poate fi realizat prin creșterea dozei terapeutice și/sau a duratei tratamentului.

Raportul privind studiile menționate anterior trebuie să conțină informații detaliate referitoare la efectele farmacologice și reacțiile adverse așteptate. Acestea din urmă trebuie evaluate ținând cont de faptul că valoarea animalelor utilizate poate fi foarte mare. Produsul medicinal veterinar se administrează pe calea recomandată.

▣(C) REZISTENȚA

Datele privind apariția organismelor rezistente sunt necesare în cazul produselor medicinale veterinare utilizate pentru prevenirea sau tratamentul bolilor infecțioase sau a infestărilor parazitare la animale.

▣CAPITOLUL II: Cerințe clinice

▣1. Principii generale

1.1. Obiectivele testelor clinice sunt acelea de a demonstra sau de a confirma efectul unui produs medicinal veterinar după administrarea dozei recomandate, de a specifica indicațiile și contraindicațiile acestuia în funcție de specia, vârsta, rasa și sexul animalului, instrucțiunile de utilizare, eventualele reacții adverse care pot apărea, precum și siguranța și toleranța acestuia în condiții normale de utilizare.

1.2. În lipsa unei justificări, testele clinice se realizează pe animale de control prin teste clinice controlate. Efectul obținut se compară cu un placebo sau în absența tratamentului și/sau cu efectul unui produs medicinal veterinar autorizat al cărui efect terapeutic este cunoscut. Trebuie să se raporteze toate rezultatele obținute, indiferent dacă acestea sunt pozitive sau negative.

1.3. Trebuie specificate metodele utilizate pentru stabilirea diagnosticului. Rezultatele trebuie prezentate prin utilizarea de criterii clinice cantitative sau convenționale. Se utilizează și se justifică metode statistice adecvate.

▣ **1.4.** În cazul unui produs medicinal veterinar destinat în principal utilizării în scopul îmbunătățirii performanței animalului trebuie să se acorde o atenție deosebită:

a) randamentului produsului de origine animală destinat consumului uman;

b) calităților produsului de origine animală: organoleptice, nutriționale, igienice și tehnologice;

c) eficacității nutriționale și creșterii în greutate a animalului;

▣ **d)** stării generale de sănătate a animalului;

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

▣ **1.5.** În cazul anumitor indicații terapeutice specifice, solicitantul poate să nu furnizeze date amănunțite privind efectul terapeutic al produsului medicinal veterinar dacă:

a) indicațiile pentru produsul medicinal veterinar în cauză sunt atât de rare, încât solicitantul nu are posibilitatea să prezinte dovezi amănunțite;

b) în stadiul actual al cunoștințelor științifice, nu se pot prezenta informații amănunțite.

În acest caz, autorizația de comercializare poate fi acordată doar în următoarele condiții:

a) produsul medicinal veterinar în cauză se eliberează numai pe baza unei prescripții veterinare și, în anumite situații, poate fi administrat numai sub supraveghere veterinară strictă;

b) prospectul și toate informațiile trebuie să atragă atenția medicului veterinar asupra faptului că, în anumite situații specifice, informațiile existente referitoare la produsul medicinal veterinar în cauză sunt incomplete.

▣ **2.** Efectuarea testelor

2.1. Toate testele clinice veterinare trebuie efectuate în conformitate cu un protocol de testare detaliat, care se înregistrează în scris înaintea începerii studiului. Bunăstarea animalelor implicate în aceste studii trebuie să facă obiectul unei supravegheri veterinare și trebuie avută în vedere la elaborarea tuturor protocoalelor de studiu, pe întregul parcurs al desfășurării acestuia.

2.2. Sunt necesare proceduri scrise prestabilite, sistematizate, pentru organizarea, efectuarea, centralizarea datelor, documentarea și verificarea studiilor clinice.

2.3. Înainte de începerea oricărui test trebuie să se obțină consimțământul proprietarului animalelor care urmează să fie utilizate pentru testare. Proprietarul animalelor trebuie informat în scris cu privire la consecințele participării la testul privind modalitatea de eliminare ulterioară a animalelor tratate sau cu privire la obținerea de produse alimentare ce provin de la animalele tratate. O copie a acestei informări, contrasemnată și datată de către proprietarul animalelor, trebuie inclusă în documentația de testare.

2.4. Cu excepția cazului în care testul se realizează după metoda oarbă, prevederile art. 62–64 privind etichetarea produselor medicinale veterinare se aplică prin analogie preparatelor destinate utilizării în testele clinice

veterinare. În toate cazurile, mențiunea "numai pentru uz în teste clinice veterinare" trebuie este aplicată pe etichetă în mod vizibil și indelebil.

☐CAPITOLUL III: Informații și documente

Doșarul privind eficacitatea trebuie să conțină o introducere care definește subiectul, însoțită de toată documentația bibliografică utilă. Întreaga documentație preclinică și clinică trebuie să fie detaliată pentru a permite o apreciere obiectivă. Toate studiile și testele trebuie raportate, indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nefavorabile solicitantului.

☐**1.Evidențe ale observațiilor preclinice**

☐**1.1.Cu excepția cazurilor temeinic justificate, trebuie prezentate date ale rezultatelor testelor care să demonstreze:**

a)acțiunile farmacologice;

b)mecanismele farmacologice care stau la baza efectului terapeutic;

c)principalele procese farmacocinetice.

1.2.Dacă pe parcursul desfășurării testelor apar rezultate neașteptate, acestea trebuie prezentate în mod detaliat.

☐**1.3.Toate studiile preclinice trebuie să cuprindă următoarele informații:**

a)un rezumat;

b)un protocol de testare detaliat care cuprinde o descriere a metodelor, a aparaturii și materialelor utilizate, detalii cum ar fi specia, vârsta, greutatea, sexul, numărul, rasa sau tipul de animale, identificarea animalelor, doza, calea și programul de administrare;

c)o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este relevantă;

d)o prezentare obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului.

1.4Trebuie explicată omiterea parțială sau totală a datelor prevăzute la pct. 1.3.

☐**2.Evidențe ale observațiilor clinice**

2.1.Toate informațiile trebuie furnizate de cercetători prin intermediul unor fișe individuale, în cazul tratamentului individual și fișe colective, în cazul tratamentului colectiv.

☐**2.2.Informațiile care trebuie furnizate sunt următoarele:**

a)numele, adresa, funcția și calificările expertului responsabil;

b)locul și data efectuării tratamentului, numele și adresa proprietarului animalelor;

c)detalii privind protocolul de testare, cu o descriere a metodelor utilizate, inclusiv metodele de randomizare și metoda oarbă, detalii cum ar fi calea de administrare, programul de administrare, doza, identificarea animalelor de testare, specia, rasa sau tipul, vârsta, greutatea, sexul, starea fiziologică;

d)metoda de creștere și furajare, precizându-se compoziția furajului, precum și natura și cantitatea tuturor aditivilor din furaje;

e)anamneza, cât mai complet posibilă, apariția și evoluția bolilor intervenite pe parcurs;

f)diagnosticul și metodele utilizate pentru stabilirea acestuia;

g)simptomele și gravitatea bolii, dacă este posibil după criterii convenționale;

h)identificarea exactă a formulei clinice utilizate în cadrul studiului;

i) dozarea produsului medicinal veterinar, metoda, calea și frecvența de administrare și, dacă există, precauțiile care trebuie urmate pe parcursul administrării: durata injectiei etc.;

j) durata tratamentului și perioada de observație ulterioară;

k) toate detaliile privind alte produse medicinale veterinare, decât cele care fac obiectul studiului, care au fost administrate pe durata perioadei de examinare, fie anterior, fie simultan cu produsul testat și, în acest ultim caz, detalii ale interacțiunilor observate;

l) toate rezultatele testelor clinice, inclusiv rezultatele nefavorabile sau negative, împreună cu o declarație completă a observațiilor clinice și a rezultatele testelor obiective, cum ar fi analizele de laborator, testele fiziologice, necesare pentru analiza solicitării. Sunt specificate tehnicile utilizate, iar semnificația eventualelor discrepante dintre rezultate, precum: discrepanțele cu privire la metodă, diferențe între indivizi sau între efectele medicației trebuie explicată. Simpla demonstrare a efectului farmacodinamic la animale nu este suficientă pentru a justifica concluziile privind efectul terapeutic;

m) toate datele legate de orice efecte nedorite, indiferent dacă sunt nocive sau nu, precum și de măsurile luate în consecință. Dacă este posibil, se studiază legătura cauză-efect;

n) efectul asupra performanței animalelor utilizate în testare, cum ar fi: producția de lapte, producția de ouă și funcția de reproducție;

o) efectele asupra calității alimentelor obținute de la animalele tratate, în special în cazul produselor medicinale veterinare destinate utilizării ca promotori de creștere;

p) o concluzie privind fiecare caz individual sau, în cazul unui tratament colectiv, fiecare caz colectiv.

2.3. Omiterea uneia sau mai multor informații prevăzute la lit. a) - p) trebuie justificată temeinic.

2.4. Deținătorul autorizației de comercializare a produsului trebuie să ia toate măsurile necesare pentru a se asigura că documentele originale, care au alcătuit baza datelor furnizate, sunt păstrate timp de cel puțin 5 ani după ce produsul medicinal veterinar nu mai este autorizat.

3. Rezumatul și concluziile observațiilor clinice

3.1. Pentru fiecare test clinic, observațiile clinice trebuie rezumate într-un tablou sinoptic al testelor și al rezultatelor acestora, indicându-se în special:

a) numărul de controale, numărul de animale tratate, fie individual, fie colectiv, cu o distribuție pe specii, rase sau categorii de animale, vârste și sexe;

b) numărul animalelor retrase prematur din studiu și motivele acestor retrageri;

c) în cazul animalelor de control, precizarea dacă acestea:

(i) nu au primit tratament;

(ii) au primit un produs placebo;

(iii) au primit un alt produs medicinal autorizat cu efect cunoscut;

(iv) au primit substanța activă care face obiectul studiului, sub o altă formulă sau pe o cale de administrare diferită;

d) frecvența reacțiilor adverse observate;

e) observații referitoare la efectul asupra performanței animalelor, cum ar fi producția de ouă, producția de lapte, funcția de reproducție și calitatea alimentelor;

f) detalii privind animalele supuse testării care pot prezenta un risc crescut datorită vârstei, modului de creștere sau de furajare sau datorită destinației acestora sau privind animalele a căror stare fiziologică/patologică necesită o atenție deosebită;

g) o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare.

3.2. În final, expertul trebuie să formuleze concluziile generale pe baza datelor experimentale, exprimând o opinie cu privire la siguranța produsului medicinal în condițiile propuse de utilizare, efectul terapeutic al acestuia, comunicând orice informații utile referitoare la indicații și la contraindicații, la dozare, la durata medie a tratamentului și, dacă este cazul, la interacțiunile observate cu alte produse medicinale veterinare sau aditivi furajeri și orice precauții speciale care trebuie luate pe durata tratamentului, precum și simptomele clinice ale supradozării.

3.3. Pentru combinațiile fixe de produse medicinale veterinare, expertul trebuie să formuleze concluzii cu privire la siguranța și la eficacitatea produsului, comparativ cu administrarea separată a substanțelor active implicate.

4. Raportul final al expertului

Raportul final al expertului trebuie să prezinte o analiză critică detaliată a întregii documentații preclinice și clinice, ținând cont de nivelul cunoștințelor științifice din momentul depunerii cererii, împreună cu un rezumat detaliat al rezultatelor testelor și al studiilor efectuate și referințe bibliografice exacte.

TITLUL II: Cerințe privind produsele medicinale veterinare imunologice

Cerințele prevăzute în prezenta normă sanitară veterinară cu privire la produsele medicinale veterinare imunologice se aplică fără a se aduce atingere cerințelor specifice stabilite de legislația comunitară specifică cu privire la controlul și eradicarea bolilor la animale.

PARTEA I: Rezumatul dosarului

(A) DATE ADMINISTRATIVE

1. Produsul medicinal veterinar imunologic

Produsul medicinal veterinar imunologic care face obiectul cererii trebuie identificat prin precizarea:

a) denumirii acestuia,

b) denumirii substanțelor active,

c) concentrației,

d) formei farmaceutice,

e) metodei și a căii de administrare

De asemenea se va prezenta obligatoriu și o descriere a formei comerciale de prezentare a produsului.

2. Numele și adresa solicitantului

Trebuie indicate numele și adresa solicitantului, numele și adresa producătorului și a unităților implicate în diferitele etape de fabricație,

inclusiv cele ale fabricantului produsului finit și ale producătorului substanțelor active și, dacă este cazul, numele și adresa importatorului.

3. Solicitantul trebuie să specifice numărul și titlurile volumelor documentației prezentate în sprijinul cererii și, dacă este cazul, probele prezentate.

4. La datele administrative trebuie anexate:

a) un document care să ateste că producătorul este autorizat să fabrice produse medicinale veterinare imunologice, conform prevederilor din art. 47,

b) o scurtă descriere a unității de producție.

c) o listă a organismelor utilizate în unitatea de producție.

d) o listă a țărilor în care a fost acordată autorizația de fabricație,

e) copii ale tuturor rezumatelor caracteristicilor produsului autorizate de celelalte state membre ale Uniunii Europene, în conformitate cu prevederile art. 18,

f) o listă a țărilor în care a fost depusă cererea pentru autorizare.

(B) REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. Solicitantul trebuie să depună un rezumat al caracteristicilor produsului, în conformitate cu prevederile art. 18.

2. Solicitantul trebuie să furnizeze una sau mai multe mostre ale prezentării comerciale a produsului medicinal veterinar imunologic, împreună cu un prospect, atunci când este necesar.

(C) RAPOARTELE EXPERTULUI

1. Conform prevederilor art. 15 alin. (5) și (3), trebuie prezentate rapoarte ale experților cu privire la toate aspectele documentației.

2. Fiecare raport al expertului trebuie să conțină o evaluare critică a diferitelor studii și/sau experimente care au fost efectuate în conformitate cu prevederile prezentei norme sanitare veterinare și să prezinte toate datele pentru evaluare. Expertul trebuie să menționeze dacă au fost furnizate suficiente garanții în ceea ce privește calitatea, siguranța și eficacitatea produsului în cauza, nefiind suficient doar un rezumat factual.

3. Toate datele importante trebuie incluse într-o anexă la raportul expertului, redactată, ori de câte ori este posibil, sub formă de grafice sau de tabele. Raportul expertului și rezumatele trebuie să conțină referințe precise privind informațiile cuprinse în documentația principală.

4. Expertul trebuie să fie o persoană calificată și cu experiență corespunzătoare în domeniu. Expertul trebuie să semneze, să dateze raportul și să anexeze la acesta o scurtă descriere a studiilor, formării și experienței sale profesionale. Relațiile profesionale ale expertului cu solicitantul trebuie declarate.

PARTEA II: Teste analitice fizico-chimice, biologice sau microbiologice ale produselor medicinale veterinare imunologice

1. Toate procedurile analitice utilizate trebuie să corespundă stadiului progreselor științifice la momentul respectiv și trebuie validate. Trebuie comunicate rezultatele studiilor de validare.

2. Toate procedurile analitice trebuie descrise într-un mod detaliat, precis, astfel încât să fie posibilă reproducerea acestora în cadrul testelor de control efectuate la solicitarea Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și

Medicamentelor de Uz Veterinar. Trebuie prezentat detaliat orice aparat sau echipament special care se poate utiliza, iar descrierea poate fi însoțită de o schemă. Formula reactivilor de laborator trebuie însoțită de metoda de preparare. În cazul metodelor de testare incluse în Farmacopeea Europeană, în Farmacopeea Română sau în Farmacopeea altui stat membru al Uniunii Europene, această descriere poate fi înlocuită de o referință detaliată la Farmacopeea în cauză.

(A) DATE CALITATIVE ȘI CANTITATIVE ALE CONSTITUENȚILOR

Documentele care însoțesc cererile pentru acordarea autorizației de comercializare, în conformitate cu prevederile art. 12 alin. (5) lit. c), trebuie să cuprindă următoarele informații:

1. Compoziția calitativă

Compoziția calitativă a produsului medicinal veterinar imunologic trebuie să cuprindă numele/descrierea:

1. substanței/substanțelor active,
2. constituenților adjuvanților,
3. constituenților/constituenții excipientului, indiferent de natura acestora sau de cantitatea utilizată, inclusiv conservanți, stabilizatori, emulsifianți, coloranți, substanțe aromatizante, substanțe aromatice, marcatori etc.
4. constituenților formei farmaceutice administrate la animale.

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

2. Terminologia uzuală

Fără a se aduce atingere prevederilor art. 12 alin. (5) lit. c), terminologia uzuală care urmează a fi utilizată la descrierea constituenților produselor medicinale veterinare imunologice trebuie să cuprindă:

a) titlul principal al monografiei în cauză care este obligatoriu pentru toate substanțele de acest fel, cu referire la Farmacopeea respectivă, pentru substanțele menționate în Farmacopeea Europeană sau, în lipsa acesteia, în Farmacopeea Română sau în Farmacopeea altui stat membru al Uniunii Europene;

b) denumirea internațională comună recomandată de Organizația Mondială a Sănătății, care poate fi însoțită de o altă denumire comună sau, în lipsa acesteia, de denumirea științifică exactă, pentru alte substanțe decât cele prevăzute la lit. a). Substanțele care nu au o denumire internațională comună sau o denumire științifică exactă, se pot descrie prin indicarea modului de preparare a acestora și a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, orice alte detalii utile;

c) identificarea prin codul "E" stabilit de către Directiva Consiliului 78/25/CEE transpusă în legislația națională prin norma sanitară veterinară aprobată prin Ordinul ministrului agriculturii, pădurilor, apelor și mediului **728/2003**, pentru coloranți.

3. Compoziția cantitativă

Pentru a descrie compoziția cantitativă a substanțelor active din produsele medicinale veterinare imunologice, trebuie să se specifice numărul de organisme, conținutul specific de proteine, masa, numărul de unități

internaționale sau de unități de activitate biologică, fie pe unitate de doză, fie pe unitate de volum, iar în ceea ce privește adjuvanții și constituenții excipienților, masa sau volumul fiecăruia dintre aceștia, avându-se în vedere detaliile prevăzute la lit. B. Dacă a fost definită o unitate internațională de activitate biologică, se utilizează aceasta. Unitățile de activitate biologică care nu fac obiectul nici unui studiu publicat se exprimă astfel încât să ofere informații clare cu privire la activitatea ingredientelor, de exemplu precizându-se efectul imunologic pe care se bazează metoda de determinare a dozei.

4. Dezvoltarea substanțelor farmaceutice

Trebuie furnizate explicații referitoare la compoziție, constituenți și recipienti, justificate cu date științifice referitoare la dezvoltarea substanțelor farmaceutice. Trebuie indicată supradozarea, împreună cu justificarea acesteia. Trebuie să se demonstreze eficacitatea oricărui sistem de conservare.

(B) DESCRIEREA METODEI DE FABRICAȚIE A PRODUSULUI FINIT

1. Descrierea metodei de fabricație a produsului finit care se anexează la cererea pentru obținerea autorizației de comercializare, în conformitate cu prevederile art. 12 alin. (5) lit. d), se redactează astfel încât să ofere o prezentare corespunzătoare a naturii operațiunilor realizate.

2. În acest sens, descrierea trebuie să includă obligatoriu:

a) menționarea diferitelor etape de fabricație, inclusiv a procedurilor de purificare, astfel încât să se poată efectua o evaluare a reproductibilității procedurii de fabricație și a riscurilor efectelor adverse asupra produsului finit, cum ar fi contaminarea microbiologică;

b) detaliile complete referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității și a constanței fiecărui lot de produs finit, în cazul unui flux de fabricație continuu;

c) menționarea substanțelor care nu pot fi recuperate pe parcursul procesului de fabricație;

d) detaliile privind realizarea amestecului, cu date cantitative referitoare la toate substanțele utilizate;

e) indicarea etapei din procesul de fabricație în care sunt prelevate probe în vederea testărilor efectuate pe parcursul procesului respectiv.

(C) PRODUCȚIA ȘI CONTROLUL MATERIILOR PRIME

1. În sensul prezentului punct, prin materii prime se înțeleg toți componenții utilizați la fabricarea produselor medicinale veterinare imunologice. Mediile de cultură utilizate pentru obținerea substanței active trebuie considerate ca fiind o singură materie primă.

2. În cazul unei substanțe active care nu este descrisă în Farmacopeea Europeană sau în Farmacopeea Română ori, în cazul unei substanțe active descrisă în Farmacopeea Europeană sau în Farmacopeea Română sau în Farmacopeea altui stat membru al Uniunii Europene, atunci când aceasta este preparată printr-o metodă care poate produce impurități care nu sunt menționate în monografia din Farmacopei și pentru care monografia nu permite un control adecvat al calității și care este fabricată de o altă persoană decât solicitantul, acesta din urmă poate dispune ca producătorul substanței active să furnizeze direct Institutului pentru Controlul Produselor

Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar descrierea detaliată a metodei de fabricație, a controlului calității în timpul fabricației și a validării procedurilor. În acest caz, producătorul trebuie să furnizeze solicitantului toate datele care îi pot fi necesare acestuia din urmă pentru a și asuma responsabilitatea pentru produsul medicinal veterinar. Producătorul trebuie să confirme în scris solicitantului că va asigura omogenitatea fiecărui lot și că nu va modifica procesul de fabricație sau specificațiile fără să îl informeze. Documentele și informațiile care susțin cererea pentru o astfel de modificare trebuie să fie furnizate Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar.

3. Documentele care însoțesc cererea pentru acordarea autorizației de comercializare, conform prevederilor art. 12 alin. (5) lit. i) și lit. j) și art. 13 alin. (1), trebuie să conțină rezultatele testărilor referitoare la controlul calității tuturor constituenților utilizați, inclusiv analize ale lotului, în special pentru substanțele active.

4. Materii prime incluse în Farmacopei

4.1. Monografiile din Farmacopeea Europeană se aplică tuturor substanțelor care sunt prevăzute în aceasta.

4.2. În privința altor substanțe, pentru produsele fabricate pe teritoriul României, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar poate solicita respectarea Farmacopeei Române.

4.3. Componentii care îndeplinesc cerințele Farmacopeei Europene sau ale Farmacopeei Române sau ale Farmacopeei altui stat membru al Uniunii Europene se consideră ca fiind în conformitate cu prevederile art. 12 alin. (3) lit. i). În acest caz, descrierea metodelor analitice se poate înlocui cu o referință detaliată la Farmacopeea în cauză.

4.4. Trimiterile la farmacopeile unor țări terțe pot fi permise în cazurile în care substanța nu este descrisă nici în Farmacopeea Europeană, nici în Farmacopeea Română și nici în Farmacopeea altui stat membru al Uniunii Europene. În acest caz, se prezintă monografia, însoțită, dacă este cazul, de o traducere pentru care solicitantul este responsabil.

4.5. În toate cazurile, coloranții trebuie să îndeplinească cerințele normei sanitare veterinar aprobate prin Ordinul ministrului agriculturii, pădurilor, apelor și mediului nr. **728/2003** ce transpune în legislația națională Directiva Consiliului 78/25/CEE.

4.6. Testele de rutină efectuate pentru fiecare lot de materii prime trebuie să fie declarate în cererea pentru acordarea autorizației de comercializare. Dacă se utilizează alte teste decât cele menționate în Farmacopei, trebuie prezentată dovada că materiile prime îndeplinesc cerințele de calitate din Farmacopei.

4.7. În cazurile în care o specificație sau alte prevederi conținute într-o monografie a Farmacopeei Europene, a Farmacopeei Române sau a Farmacopeei altui stat membru al Uniunii Europene ar putea fi insuficiente pentru asigurarea calității substanței, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar poate cere solicitantului autorizației de comercializare specificații suplimentare.

4.8. Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar trebuie să informeze autoritățile responsabile de Farmacopeea în

cauză. Solicitantul autorizației de comercializare trebuie să prezinte autorităților menționate anterior detalii privind presupusa insuficiență și specificațiile suplimentare aplicate.

4.9. În cazurile în care o materie primă nu este descrisă nici în Farmacopeea Europeană, nici în Farmacopeea Română și nici în Farmacopeea altui stat membru al Uniunii Europene, se poate accepta respectarea monografiei Farmacopeei unei țări terțe. În astfel de cazuri, solicitantul trebuie să prezinte o copie a monografiei, însoțită, atunci când este necesar, de validarea procedurilor de testare conținute în monografie, precum și de o traducere a acesteia, dacă este cazul. Pentru substanțele active trebuie să se demonstreze modalitatea monografiei de a controla în mod adecvat calitatea acestora:

▣ **5.** Materii prime care nu sunt specificate în Farmacopei

5.1. Materii prime de origine biologică

5.1.1. Descrierea materiilor prime de origine biologică este prezentată sub forma unei monografii.

5.1.2. Producerea de vaccinuri se bazează, pe un sistem de loturi de însămânțare și pe bănci de celule cunoscute. Pentru obținerea de produse medicinale veterinare imunologice care constau în seruri, se indică originea, starea generală de sănătate și statusul imunologic al animalelor producătoare. Se utilizează amestecuri de materii prime pentru obținerea de produse medicinale veterinare imunologice.

5.1.3. Se realizează o descriere și o documentare a originii și a istoricului materiilor prime. Pentru materiile prime obținute prin inginerie genetică trebuie prezentate următoarele informații: descrierea celulelor sau a tulpinilor inițiale, crearea vectorului de expresie — denumire, origine, funcția repliconului, promotorul de creștere și alte elemente cu funcție de reglare, controlul secvenței de ADN sau ARN efectiv inserate, secvențele oligonucleotidice ale vectorului plasmidic 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.

5.1.4. Materiale de însămânțare, inclusiv băncile de celule și serul brut pentru producția de antiser trebuie supuse testelor de identificare, studiindu-se contaminările cu agenți externi.

▣ **5.1.5.** Trebuie prezentate informații cu privire la toate materiile prime de origine biologică utilizate în fiecare etapă a procedurii de fabricație care cuprind:

a) detalii referitoare la originea materialelor;

b) detalii referitoare la toate procesele de prelucrare, purificare și inactivare aplicate, validarea acestor procese și la controalele efectuate pe parcursul procesului;

c) detalii referitoare la toate testele de contaminare efectuate pe fiecare lot de substanță.

5.1.6. Dacă se constată sau se presupune prezența unor agenți externi, materialul respectiv trebuie îndepărtat sau utilizat numai în circumstanțe excepționale, dacă prelucrarea ulterioară a produsului asigură eliminarea

~~și/sau inactivarea acestora. Eliminarea și/sau inactivarea acestor agenți externi trebuie demonstrată.~~

~~**5.1.7.**Atunci când se utilizează bănci de celule, trebuie precizat dacă caracteristicile celulare rămân neschimbate până la cel mai înalt nivel de pasare utilizat pentru fabricație.~~

~~**5.1.8.**Pentru vaccinurile vii atenuate, trebuie furnizate dovezi ale stabilității caracteristicilor de atenuare ale tulpinii.~~

~~**5.1.9.**Atunci când se solicită, trebuie prezentate probe ale materiei prime biologice sau ale reactivilor utilizați în procedurile de testare, pentru a permite Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar să ia măsurile necesare pentru realizarea unor teste de control.~~

~~**5.2.**Materii prime care nu sunt de origine biologică~~

~~**5.2.1.**Descrierea materiilor prime care nu sunt de origine biologică trebuie prezentată sub forma unei monografii, care să cuprindă următoarele informații:~~

~~**a)**denumirea materiei prime, care îndeplinește cerințele prevăzute la lit. A pct. 2 partea a II-a din titlul II al prezentei anexe, la care se adaugă orice sinonime comerciale sau științifice;~~

~~**b)**descrierea materiei prime, într-o formă similară celei utilizate în articolele descriptive din Farmacopeea Europeană;~~

~~**c)**funcția materiei prime;~~

~~**d)**metode de identificare;~~

~~**e)**descrierea purității în funcție de totalitatea impurităților previzibile, în special de cele care ar putea avea un efect dăunător și cele care, având în vedere combinația de substanțe la care se referă cererea, ar putea afecta negativ stabilitatea produsului medicinal veterinar sau să denatureze rezultatele analitice. Este prezentată o descriere succintă a testelor efectuate pentru a se stabili puritatea fiecărui lot de materie primă;~~

~~**f)**precauțiile speciale necesare în timpul depozitării materiei prime și indicarea termenului de valabilitate al acesteia.~~

~~**(D)**MĂSURI SPECIFICE PRIVIND PREVENIREA TRANSMITERII ENCEFALOPATIILOR SPONGIFORME ALE ANIMALELOR~~

~~Solicitantul trebuie să demonstreze că produsul medicinal veterinar este fabricat conform prevederilor Notei de îndrumare privind minimalizarea riscului transmiterii agenților encefalopatiei spongiforme animale prin intermediul produselor medicinale veterinare, publicată de Comisia Europeană în Volumul 7 al publicației Normele de reglementare a produselor medicinale în Uniunea Europeană precum și actualizările acesteia.~~

~~**(E)**TESTE DE CONTROL PE PARCURSUL PRODUCȚIEI~~

~~**1.**Documentele care însoțesc cererea pentru acordarea autorizației de comercializare, în conformitate cu prevederile art. 12 alin. (5) lit. i) și j) și art. 13 alin. (1), trebuie să cuprindă informații referitoare la testele de control efectuate asupra produselor intermediare, în vederea verificării uniformității procesului de producție și a produsului finit.~~

~~**2.**Pentru vaccinurile inactivate sau detoxificate, inactivarea sau detoxificarea se testează pe parcursul fiecărei etape de producție, imediat după procesul de inactivare sau detoxificare.~~

(F)TESTELE DE CONTROL PENTRU PRODUSUL FINIT

Documentele care însoțesc cererea pentru acordarea autorizației de comercializare în conformitate cu prevederile art. 12 alin. (5) lit. i) și j) și art. 13 alin. (1), trebuie să cuprindă informații privind testele de control realizate pe produsul finit. Dacă există monografiile corespunzătoare, atunci când se utilizează alte proceduri de testare și valori limită decât cele menționate în monografiile din Farmacopeea Europeană sau, în lipsa acesteia, din Farmacopeea Română sau din Farmacopeea altui stat membru al Uniunii Europene, trebuie prezentată dovada conform căreia produsul finit ar putea, dacă este testat conform acestor monografii, să îndeplinească cerințele de calitate din Farmacopeea respectivă pentru forma farmaceutică în cauză. În cererea pentru autorizația de comercializare trebuie prezentate testele care se realizează, în mod obișnuit, la fiecare lot de produs finit. Trebuie precizată frecvența testelor care nu sunt efectuate pentru fiecare lot și să se indice valorile limită la livrarea produsului finit.

1.Caracteristici generale ale produsului finit

1.1.Testările produsului finit trebuie să includă teste pentru controlul caracteristicilor generale ale acestuia, chiar dacă acestea au fost efectuate și pe parcursul procesului de fabricație.

1.2.Atunci când este cazul, aceste teste se referă la controlul maselor medii și al abaterilor maxime, la teste mecanice, fizice, chimice sau microbiologice, la caracteristicile fizice cum ar fi densitatea, pH-ul, indicele de refracție etc. Pentru fiecare din aceste caracteristici și pentru fiecare caz în parte, solicitantul trebuie să stabilească specificații cu limite de precizie corespunzătoare.

2.Identificarea și determinarea substanței/substanțelor active

2.1.Pentru toate testele, descrierea tehnicilor de analiză a produsului finit trebuie făcută detaliat și precis, pentru a putea fi reproduse cu ușurință.

2.2.Determinarea activității biologice a substanței/substanțelor active trebuie efectuată fie pe o probă reprezentativă din lotul de producție, fie pe un număr de unități de doze analizate individual.

2.3.Atunci când este necesar, trebuie să se realizează un test specific pentru identificarea substanței/substanțelor active.

2.4.În cazuri excepționale, atunci când determinarea substanțelor active care sunt foarte numeroase sau prezente în cantități foarte mici necesită o cercetare complexă, dificil de realizat pentru fiecare lot de producție, se poate permite absența determinării uneia sau mai multor substanțe active din produsul finit, cu condiția ca aceste determinări să se realizeze cel mai târziu posibil în etape intermediare ale procesului de producție sau ale controlului interfazic. Această excepție nu se poate aplica cu privire la caracterizarea substanțelor în cauză. La această tehnică simplificată se adaugă o metodă de evaluare cantitativă care, după introducerea pe piață a produsului medicinal veterinar, permite verificarea de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar a faptului că produsul medicinal veterinar imunologic este în conformitate cu formula menționată în dosarul de autorizare.

3.Identificarea și evaluarea adjuvanților

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

~~4. Identificarea și evaluarea constituenților excipienților~~

~~4.1. În măsura în care este necesar se realizează cel puțin, teste de identificare a excipientului/excipienților.~~

~~4.2. Procedura de testare propusă pentru identificarea coloranților trebuie să permită verificarea faptului că aceste materiale sunt permise conform normei sanitare veterinar aprobate prin Ordinul ministrului agriculturii, pădurilor, apelor și mediului nr. 728/2003 ce transpune în legislația națională Directiva Consiliului 78/25/CEE.~~

~~4.3. În privința agenților de conservare, este obligatoriu realizarea unui test al limitei superioare și inferioare a constituenților excipienților. Testul limitei superioare este obligatoriu pentru orice alți constituenți ai excipientului susceptibili de a provoca o reacție adversă.~~

~~5. Teste de siguranță~~

~~Pe lângă rezultatele testelor prezentate în conformitate cu partea a III-a, titlul II din prezenta anexă, trebuie prezentate informații cu privire la testele de siguranță. Aceste teste constau în studii de supradozare efectuate pentru cel puțin una dintre cele mai sensibile specii țintă și pentru cea mai puțin recomandată cale de administrare, care prezintă riscul cel mai mare.~~

~~6. Test de sterilitate și puritate~~

~~6.1. Trebuie să se efectueze teste adecvate pentru a se demonstra absența contaminării cu agenți externi sau cu alte substanțe, în funcție de natura produsului medicinal veterinar imunologic, de metoda și de condițiile de fabricație.~~

~~7. Inactivarea~~

~~Dacă este cazul, pentru produsul din recipientul final trebuie să se efectueze un test pentru a se verifica inactivarea.~~

~~8. Umiditatea reziduală~~

~~Pentru fiecare lot de produs liofilizat trebuie să se testeze umiditatea reziduală.~~

~~9. Uniformitatea loturilor~~

~~Pentru a demonstra că eficacitatea produsului medicinal veterinar este reproductibilă de la un lot la altul și că produsul este conform cu specificațiile furnizate, trebuie să se realizeze teste de eficacitate la produsul finit în vrac sau pe fiecare lot de produs finit bazate pe metode in vivo și in vitro, folosind materiale de referință corespunzătoare. În circumstanțe excepționale, testele pentru verificarea concentrației de substanță activă se pot efectua cel târziu într-un stadiu intermediar al procesului de producție.~~

~~(G) TESTE DE STABILITATE~~

~~Documentele care însoțesc cererea pentru acordarea autorizației de comercializare, în conformitate cu prevederile art. 12 alin. (5) lit. f) și i), trebuie să cuprindă următoarele:~~

~~a) o descriere a testelor efectuate pentru a dovedi termenul de valabilitate propus de solicitant. Aceste teste constituie studii în timp real și trebuie realizate pe un număr suficient de loturi fabricate conform procesului de producție descris, precum și pe produse păstrate în recipientele finale. Aceste teste trebuie să includă teste de stabilitate biologică și fizico-chimică.~~

b)concluziile privind rezultatele analizelor și justificarea termenul de valabilitate în funcție de condițiile de păstrare propuse.

c)informații privind termenul de valabilitate al produsului, în diferite etape ale realizării amestecului, când acesta este omogenizat în conformitate cu instrucțiunile recomandate, în cazul produselor administrate în furaje,

d)detalii cu privire la termenul de valabilitate propus pentru produsul reconstituit conform recomandărilor producătorilor, dacă un produs finit trebuie reconstituit înainte de administrare. Trebuie prezentate date pentru susținerea termenului de valabilitate propus pentru produsul reconstituit.

PARTEA III: Teste de siguranță

(A) INTRODUCERE

1.Testele de siguranță trebuie să indice riscurile potențiale ale produsului medicinal veterinar imunologic care pot apărea la animale, în condițiile propuse de utilizare. Aceste riscuri trebuie evaluate în raport cu potențialele beneficii ale produsului. Atunci când produsele medicinale veterinare imunologice conțin organisme vii, mai ales cele care pot fi diseminate de către animalele vaccinate, în prealabil, trebuie să se evalueze riscul potențial la care sunt expuse animalele nevaccinate din aceeași specii sau din oricare altă specie potențial expusă.

2.Informațiile și documentele care însoțesc cererea pentru acordarea autorizației de comercializare, în conformitate cu prevederile art. 12 alin. (5) lit. j) și art. 13 alin. (1) trebuie să respecte cerințele specificate la lit. B.

3.Testele de laborator trebuie efectuate în laboratoare care respectă principiile bunei practici de laborator, în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. [63/2002](#) cu modificările și completările ulterioare, ce transpune în legislația națională Directivele Parlamentului European și ale Consiliului [2004/9/CE](#) și [2004/10/CE](#).

(B) CERINȚE GENERALE

1.Testele de siguranță se efectuează pe specii țintă.

2.Doza utilizată, este cantitatea maximă de produs care urmează să fie administrată și care conține titrul maxim sau concentrația menționată în cererea de acordare a autorizației de comercializare.

3.Proba utilizată pentru testele de siguranță trebuie să fie prelevată din loturile de fabricație, în conformitate cu procesul de fabricație descris în cererea pentru acordarea autorizației de comercializare.

(C) TESTE DE LABORATOR

1. Siguranța administrării unei singure doze

1.1.Produsul medicinal veterinar imunologic se administrează în doza și calea de administrare recomandată pentru fiecare specie și categorie de animale cărora le este destinat, inclusiv la animalele cu vârsta minimă necesară pentru administrare. Animalele trebuie ținute sub observație și examinate, pe toată durata testării, în vederea constatării apariției unor eventuale reacții sistemice sau locale. Dacă este cazul, aceste studii trebuie să includă observații macroscopice și microscopice constatate post mortem, la locul injectării. Trebuie înregistrate și alte constante fiziologice, cum ar fi temperatura rectală și indicatorii de performanță.

1.2.Animalele trebuie ținute sub observație și examinate atent până în momentul în care nu se mai constată nicio reacție, însă, în toate cazurile

perioada de observație și examinare trebuie să fie de cel puțin 14 zile după administrare.

▣2.Siguranța administrării unei supradoze

2.1.Categoriilor celor mai sensibile de animale din speciile țintă trebuie să li se administreze, pe fiecare din căile de administrare recomandate, o supradoză a produsului medicinal veterinar imunologic. Animalele trebuie ținute sub observație și examinate în vederea studierii reacțiilor sistemice și locale. Trebuie înregistrate și alte constante fiziologice, cum ar fi temperatura rectală și indicatorii de performanță.

2.2.Animalele trebuie ținute sub observație și examinate cel puțin 14 zile după administrare.

▣3.Siguranța administrării repetate a unei doze

3.1.Pentru evidențierea efectele adverse cauzate de administrarea unor doze repetate, testele trebuie realizate pe cele mai sensibile categorii ale speciei țintă, pe calea de administrare recomandată.

3.2.Animalele trebuie ținute sub observație și examinate cel puțin 14 zile după ultima administrare, în vederea studierii reacțiilor sistemice și locale. Trebuie înregistrate și alte constante fiziologice cum ar fi temperatura rectală și indicatorii de performanță.

▣4.Studiul funcției reproductive

4.1.Studiul privind efectele asupra funcției reproductive trebuie luat în considerare dacă datele demonstrează că materia primă din care este derivat produsul poate reprezenta un posibil factor de risc. Funcția reproductivă a masculilor și a femelelor negestante și gestante se studiază la doza și pe căile de administrare recomandate. De asemenea, trebuie studiate efectele abortive sau efectele teratogene și mutagene asupra descendenților. Aceste studii trebuie să facă parte din testele de siguranță descrise la pct. 1.

▣5.Examinarea funcțiilor imunologice

5.1.Dacă produsul medicinal veterinar imunologic poate avea efecte adverse asupra răspunsului imun al animalului vaccinat sau al descendenților acestuia, trebuie să se efectueze testele corespunzătoare privind reacțiile imunologice.

▣6.Condiții speciale pentru vaccinurile vii

▣6.1.Răspândirea tulpinii vaccinale

Trebuie să se studieze difuzibilitatea tulpinii vaccinale de la animalele țintă vaccinate la cele nevaccinate, utilizându-se calea de administrare cea mai susceptibilă pentru producerea acestui efect. În plus, trebuie studiată difuzibilitatea tulpinii vaccinale la alte specii, altele decât cele țintă care ar putea fi receptive la o tulpină de vaccin viu.

6.2.Dispersia produsului medicinal veterinar imunologic în organismul animalului vaccinat.

Pentru detectarea microorganismului utilizat ca vaccin se supun analizelor de laborator probe de fecale, urină, lapte, ouă, secreții bucale, nazale și alte secreții. Este necesară studierea dispersiei tulpinii vaccinale în organism, acordând-se atenție deosebită zonelor de elecție de replicare a microorganismului. Aceste studii trebuie realizate în cazul zoonozelor, în cazul vaccinurilor vii destinate protecției animalelor de la care se obțin alimente.

6.3. Reversia la starea de virulență a vaccinurilor atenuate

Reversia la starea de virulență trebuie să se studieze pe un material biologic aflat la limita între tulpina de referință și produsul final. Vaccinarea inițială trebuie să se efectueze pe calea de administrare recomandată care poate duce, cu probabilitate mare, la reversia stării de virulență. Trebuie efectuate cel puțin cinci pasaje în serie pe animalele din specia țintă. Dacă acest lucru nu este posibil din punct de vedere tehnic, datorită unei dificultăți a microorganismului de a se replica adecvat, se efectuează cât mai multe pasaje posibile la speciile țintă. Dacă este necesar, între două pasaje in vivo poate fi efectuată propagarea in vitro a microorganismului. Pasajele se efectuează pe calea de administrare cea mai susceptibilă de a conduce la reversia stării de virulență.

6.4. Proprietățile biologice ale tulpinii vaccinale

Pentru a se determina cu cea mai mare precizie proprietățile biologice specifice ale tulpinii vaccinale, de exemplu neurotropismul, pot fi efectuate și alte teste.

6.5. Recombinarea sau regruparea genomică a tulpinilor

Trebuie analizată probabilitatea recombinării sau regrupării genomice a produsului medicinal veterinar imunologic cu tulpini sălbatice sau cu alte tulpini.

7. Studiul reziduurilor

7.1. În cazul produselor medicinale veterinare imunologice, în mod normal nu este necesar să se efectueze un studiu al reziduurilor. Totuși, dacă în procesul de fabricație al produselor medicinale veterinare imunologice se utilizează adjuvanți și/sau agenți de conservare, trebuie avut în vedere posibilitatea ca unele reziduuri să se regăsească în alimentele de origine animală obținute de la animalele supuse vaccinării. În cazul vaccinurilor vii pentru bolile transmisibile la om zoonoze, pe lângă studiile prevăzute la pct. 6.2, trebuie efectuată determinarea reziduurilor la locul injectării.

7.2. Trebuie să fie menționată o perioadă de așteptare, iar corectitudinea acesteia trebuie să fie apreciată în funcție de studiile efectuate pe reziduuri.

8. Interacțiuni

Trebuie menționate toate interacțiunile cunoscute cu alte produse.

(D) STUDII DE TEREN

Cu excepția cazurilor justificate, rezultatele studiilor de laborator trebuie completate cu date rezultate din studiile de teren.

(E) ECOTOXICITATE

1. Obiectivul studiului ecotoxicității produsului medicinal veterinar imunologic este acela de a evalua potențialele efecte dăunătoare pe care utilizarea produsului le poate avea asupra mediului și de a identifica orice măsuri de precauție care pot fi necesare pentru a reduce astfel de riscuri.

2. Evaluarea ecotoxicității este obligatorie pentru toate cererile de acordare a autorizațiilor de comercializare a unui produs medicinal veterinar imunologic, altele decât cererile depuse în conformitate cu art. 12 alin. (5) lit. j) și art. 13 alin. (1).

3. Evaluarea ecotoxicității se efectuează în două faze:

~~3.1. Prima fază a evaluării se efectuează întotdeauna de expertul care evaluează măsura expunerii mediului la produsul respectiv, la substanțele active ale acestuia sau la metaboliții relevanți, luând în considerare:~~

~~a) speciile țintă și modul de utilizare propus, de exemplu: tratamentul colectiv sau tratamentul individual al animalelor;~~

~~b) modul de administrare, în special posibilitatea ca produsul să pătrundă direct în ecosistem;~~

~~c) posibila excreție a produsului, a substanțelor active ale acestuia sau a metaboliților, de către animalele tratate, în mediu și persistența acestora în excreții;~~

~~d) eliminarea produsului neutilizat sau a deșeurilor acestuia.~~

~~3.2. Atunci când concluziile primei faze indică o potențială expunere a mediului la produs, solicitantul trece la faza a doua și evaluează ecotoxicitatea potențială a produsului. În acest scop, acesta studiază gradul și durata expunerii mediului la produs, precum și informațiile privind proprietățile fizice/chimice, farmacologice și/sau toxicologice ale compusului care a fost obținut pe parcursul efectuării celorlalte teste și studii solicitate de prezenta normă sanitară veterinară. Dacă este necesar, se efectuează studii suplimentare privind impactul produsului asupra solului, apei, aerului, sistemelor acvatice, altor organisme decât cele țintă.~~

~~4. Studiile suplimentare prevăzute la pct. 3.2 se realizează în conformitate cu protocoalele de testare stabilite în anexa nr. 3 la Hotărârea Guvernului [490/2002](#), cu modificările și completările ulterioare, care transpune în legislația națională Directiva Consiliului [67/548/CEE](#) sau, dacă aceste protocoale nu prevăd o finalitate adecvată, în conformitate cu alte protocoale recunoscute pe plan internațional cu privire la produsele medicinale veterinare imunologice și/sau substanțele active și/sau metaboliții excretați, după caz. Numărul și tipurile testelor, precum și criteriile pentru evaluarea acestora depind de nivelul cunoștințelor științifice la momentul depunerii cererii.~~

~~PARTEA IV: Teste de eficacitate~~

~~(A) PREVEDERI GENERALE~~

~~1. Obiectivul testelor de eficacitate descrise este acela de a demonstra sau de a confirma eficacitatea produsului medicinal veterinar imunologic. Toate declarațiile prezentate de solicitant cu privire la proprietățile, efectele și utilizarea produsului medicinal veterinar imunologic, trebuie susținute în totalitate de rezultatele testelor specifice cuprinse în cererea pentru acordarea autorizației de comercializare.~~

~~2. Informațiile și documentele care însoțesc cererile pentru acordarea autorizațiilor de comercializare, în conformitate cu prevederile art. 12 alin. (5) lit. j) și art. 13 alin. (1), trebuie să respecte prevederile menționate mai jos.~~

~~3. Toate testele clinice veterinare trebuie efectuate în conformitate cu un protocol de testare detaliat, care se înregistrează în scris înaintea începerii studiului. Bunăstarea animalelor implicate în aceste studii trebuie să facă obiectul unei supravegheri veterinare atente și trebuie luată pe deplin în considerare la elaborarea tuturor protocoalelor de testare, pe întregul parcurs al desfășurării acestuia. Pentru organizarea, efectuarea, centralizarea~~

datelor, documentarea și verificarea studiilor clinice sunt necesare proceduri sistematice scrise prestabilite.

4.Înainte de începerea oricărui test trebuie să se obțină consimțământul proprietarului animalelor care urmează să fie utilizate pentru testare. Proprietarul animalelor trebuie informat în scris cu privire la consecințele testului asupra stării de sănătate a animalelor, inclusiv despre eventualitatea eliminării animalelor tratate sau privind obținerea și destinația produselor alimentare ce provin de la animalele utilizate pentru testare. O copie a acestei informări, contrasemnata și datată de către proprietarul animalelor, trebuie inclusă în documentația de testare.

5.Cu excepția cazului în care testul se realizează după metoda orb, prevederile art. 62—64 privind etichetarea produselor medicinale veterinare se aplică prin analogie preparatelor destinate utilizării în testele clinice veterinare. În toate cazurile, mențiunea "numai pentru uz în teste clinice veterinare" trebuie aplicată pe etichetă în mod vizibil și indelebil.

(B) CERINȚE GENERALE

1.Alegerea tulpinilor vaccinale trebuie justificată pe baza datelor epizootologice.

2.Testele de eficacitate efectuate în laborator sunt teste controlate, pe animale de control netratate. În general, acestea trebuie însoțite de studii efectuate în condiții de teren pe animale de control, care în prealabil nu au fost supuse niciunui fel de tratamente. Toate testele trebuie descrise detaliat, pentru a putea fi reproduse în testele de control efectuate la cererea autorităților competente. Expertul trebuie să demonstreze validitatea tuturor tehnicilor implicate. Toate rezultatele testelor trebuie prezentate cu maximă precizie și corectitudine. Trebuie raportate toate rezultatele obținute, favorabile sau nefavorabile.

3.Eficacitatea unui produs medicinal veterinar imunologic se demonstrează pentru fiecare categorie de animale din speciile cărora le este recomandat vaccinul, pe fiecare din căile de administrare recomandate, utilizându-se programul de administrare propus. Se evaluează în mod corespunzător influența anticorpilor dobândiți pasiv și a celor maternali asupra eficacității unui vaccin. Orice declarație referitoare la apariția și durata protecției trebuie susținută de datele obținute la teste.

4.Trebuie demonstrată eficacitatea fiecărui constituent al unui produs medicinal veterinar imunologic multivalent și combinat. Dacă se recomandă ca produsul să fie administrat în combinație cu un alt produs medicinal veterinar sau simultan cu acesta, trebuie să se demonstreze faptul că acestea sunt compatibile.

5.Ori de câte ori un produs face parte dintr-o schemă de vaccinare recomandată de solicitant, se demonstrează efectul activator sau amplificator al produsului sau contribuția acestuia la eficacitatea schemei, considerată ca un întreg.

6.Doza care urmează să fie utilizată reprezintă acea cantitate de produs recomandată pentru utilizare, care conține titrul sau concentrația minimă pentru care se depune cererea de acordare a autorizației de comercializare.

~~7. Probele utilizate pentru testele de eficacitate trebuie prelevate dintr-un lot sau loturi de produs/produse în conformitate cu procesul de fabricație descris în cererea de acordare a autorizației de comercializare.~~

~~8. În cazul produselor medicinale veterinare imunologice de diagnostic administrate la animale, solicitantul trebuie să indice modul în care se interpretează reacțiile animalelor la produsul respectiv.~~

~~(C) TESTE DE LABORATOR~~

~~1. În principiu, eficacitatea produsului medicinal veterinar imunologic se demonstrează în condiții de laborator bine controlate, efectuându-se teste după administrarea produsului medicinal veterinar imunologic la animalul țintă, în condițiile recomandate de utilizare. În măsura în care acest lucru este posibil, condițiile în care se desfășoară această testare trebuie să reproducă, în fapt, condițiile naturale pentru infecție, de exemplu cu privire la cantitatea de organisme administrate și calea de administrare a produsului medicinal veterinar imunologic testat.~~

~~2. Dacă este posibil, se specifică și se demonstrează mecanismul imunitar mediat celular/umoral, local/general și clasele de imunoglobulină, mecanism declanșat după administrarea produsului medicinal veterinar imunologic la animalele țintă, pe calea de administrare recomandată.~~

~~(D) TESTE DE TEREN~~

~~1. În afara cazului în care se justifică, rezultatele testelor de laborator sunt completate cu datele rezultate din testele de teren.~~

~~2. Dacă prin rezultatele testelor de laborator nu se poate dovedi eficacitatea, poate fi acceptată doar realizarea testelor de teren.~~

~~PARTEA V: Informații și documente privind testele de siguranță și de eficacitate pentru produsele medicinale veterinare imunologice~~

~~(A) PREVEDERI GENERALE~~

~~Dosarul privind testele de siguranță și de eficacitate trebuie să cuprindă o introducere în care este definit subiectul și sunt indicate testele care au fost efectuate conform părților a III-a și a IV-a din titlul II al prezentei anexe, precum și un rezumat, cu trimiteri la literatura de specialitate. Omiterea oricăror dintre testele sau studiile menționate la părțile a III-a și a IV-a din titlul II al prezentei anexe trebuie justificată.~~

~~(B) STUDII DE LABORATOR~~

~~Toate studiile cuprind:~~

~~1. un rezumat;~~

~~2. numele organismului care a efectuat studiile;~~

~~3. un protocol experimental detaliat care cuprinde o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate, detalii privind specia, rasa, tipul, categoriile de animale și originea acestora, identificarea și numărul acestora, condițiile în care au fost adăpostite și furajate, precizându-se, printre altele, dacă acestea au fost libere de agenți patogeni specifici și/sau de anticorpi specifici, natura și cantitatea oricăror aditivi conținuți în furaje, doza, calea, programul și datele de administrare, o descriere a metodelor statistice utilizate;~~

4.în cazul animalelor de control, dacă acestea au primit sau nu un tratament placebo;

5.toate observațiile generale și individuale, precum și rezultatele obținute, cu valori medii și abateri standard, indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nefavorabile. Datele sunt descrise suficient de detaliat, pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor, în mod independent de interpretarea acestora de către autorul studiului. Datele primare trebuie prezentate sub formă de tabel. Pentru explicații și ilustrare, rezultatele pot fi însoțite de reproduceri ale înregistrărilor, fotomicrografii etc.;

6.natura, frecvența și durata efectelor secundare observate;

7.numărul de animale retrase prematur din aceste studii și motivele acestei retrageri;

8.o analiză statistică a rezultatelor, atunci când aceasta este prevăzută în programul de testare, precum și diferența între date;

9.aparitia și evoluția oricărei boli intercurrente;

10.toate detaliile privind produsele medicinale veterinare, altele decât cele care fac obiectul studiului, a căror administrare a fost necesară pe parcursul efectuării acestuia;

11.o discuție obiectivă asupra rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului.

(C) STUDII DE TEREN

Informațiile privind studiile de teren trebuie să fie prezentate detaliat pentru a permite o evaluare obiectivă. Acestea trebuie să includă următoarele date:

1.un rezumat;

2.numele, adresa, funcția și calificările expertului responsabil;

3.locul și data administrării, numele și adresa proprietarului animalului/animalelor;

4.informații privind:

a)protocolul de testare,

b)descrierea metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate,

c)calea de administrare,

d)programul de administrare, doza, categoriile de animale, durata observației, răspunsul serologic și alte investigații efectuate pe animale după administrare;

5.în cazul animalelor de control, dacă acestea au primit sau nu un tratament placebo;

6.identificarea colectivă sau individuală, după caz, a animalelor tratate și a animalelor de control respectiv: specia, rasa sau tipul, vârsta, greutatea, sexul, starea fiziologică;

7.o scurtă descriere a metodei de creștere și furajare, specificându-se natura și cantitatea tuturor aditivilor din furaje;

8.toate informațiile referitoare la observații, performanțe și rezultate, cu valori medii și abateri standard. Atunci când se efectuează teste și măsurători pe cazuri individuale, se indică date individuale;

9.toate observațiile și rezultatele studiilor, indiferent dacă sunt favorabile sau nefavorabile, indicându-se integral observațiile și rezultatele testelor obiective de activitate necesare pentru a evalua produsul. Se specifică

tehnicile utilizate și se explică semnificația eventualelor variații a rezultatelor observate;

~~10. efectul asupra performanței animalelor, cum ar fi: producția de ouă, lapte, funcția de reproducție etc;~~

~~11. numărul de animale retrase prematur din aceste studii și motivele acestei retrageri;~~

~~12. natura, frecvența și durata reacțiilor adverse observate;~~

~~13. apariția și evoluția oricărei boli intercurrente;~~

~~14. toate detaliile privind produsele medicinale veterinare, altele decât produsele care fac obiectul studiului, care au fost administrate în perioada examinării, fie înainte, fie simultan cu produsul testat; detalii privind interacțiunile observate;~~

~~15. o discuție obiectivă asupra rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii referitoare la inocuitatea și eficacitatea produsului.~~

~~(D) CONCLUZII GENERALE~~

~~Concluzii generale cu privire la toate rezultatele testelor și studiilor efectuate conform părților a III-a și a IV-a din titlul II al prezentei anexe trebuie să cuprindă o discuție obiectivă a tuturor rezultatelor obținute care să ducă la formularea unei concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar imunologic.~~

~~(E) REFERINȚE BIBLIOGRAFICE~~

~~Referințele bibliografice din rezumatul prevăzut la lit. A trebuie prezentate detaliat.~~

ANEXA nr. 1: STANDARDE CHIMICE, FARMACEUTICE ȘI ANALITICE, TESTE PRIVIND SIGURANȚA ȘI REZIDUURILE, TESTE PRECLINICE ȘI STUDII CLINICE ÎN CEEA CE PRIVEȘTE TESTAREA PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE

CUPRINS

INTRODUCERE ȘI PRINCIPII GENERALE

TITLUL I: CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE, ALTELE DECÂT PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE IMUNOLOGICE

PARTEA I: REZUMATUL DOSARULUI

A. INFORMAȚII ADMINISTRATIVE

B. REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI MEDICINAL, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL ÎNSOȚITOR

C. REZUMATUL DETALIAT ȘI REZUMATUL ASPECTELOR CRITICE

PARTEA a II-a: INFORMAȚII FARMACEUTICE: FIZICO-CHIMICE, BIOLOGICE SAU MICROBIOLOGICE (CALITATE)

Principii și cerințe fundamentale

A. DATE CALITATIVE ȘI CANTITATIVE ALE CONSTITUENȚILOR

1. Date calitative

2. Terminologie uzuală

3. Date cantitative

4. Dezvoltarea farmaceutică

B. DESCRIEREA METODEI DE FABRICAȚIE

C. CONTROLUL MATERIILOR PRIME

1. Cerințe generale

1.1. Substanțe active

1.1.1. Substanțe active enumerate în farmacopei

1.1.2. Substanțe active care nu figurează într-o farmacopee

1.1.3. Caracteristicile fizico-chimice care pot afecta biodisponibilitatea

- 1.2. Excipienți
- 1.3. Sistemul de închidere a recipientului
- 1.3.1. Substanța activă
- 1.3.2. Produsul finit
- 1.4. Substanțe de origine biologică
- D. TESTELE DE CONTROL REALIZATE ÎN ETAPE INTERMEDIARE ALE PROCESULUI DE FABRICAȚIE
- E. TESTELE DE CONTROL PENTRU PRODUSUL FINIT

- 1. Caracteristicile generale ale produsului finit
- 2. Identificarea și analiza substanței/substanțelor active
- 3. Identificarea și analiza constituenților excipienților
- 4. Teste de siguranță

F. TEST DE STABILITATE

- 1. Substanța/substanțele activă/active
- 2. Produsul finit

G. ALTE INFORMAȚII

PARTEA a III-a: TESTE PRIVIND SIGURANȚA ȘI REZIDUURILE

A. Teste de siguranță

CAPITOLUL I: EFECTUAREA TESTELOR

- 1. Identificarea precisă a produsului medicinal și a substanței/substanțelor active a/ale acestuia
- 2. Farmacologie
 - 2.1. Farmacodinamie
 - 2.2. Farmacocinetică
- 3. Toxicologie
 - 3.1. Toxicitatea la o singură doză
 - 3.2. Toxicitatea la doze repetate
 - 3.3. Toleranța la specia țintă
 - 3.4. Toxicitatea asupra reproducerii, inclusiv teratogenicitatea
 - 3.4.1. Studiul efectelor asupra reproducerii
 - 3.4.2. Studiu de teratogenicitate
 - 3.5. Genotoxicitatea
 - 3.6. Carcinogenitatea
 - 3.7. Excepții
- 4. Alte cerințe
 - 4.1. Studii speciale
 - 4.2. Proprietățile microbiologice ale reziduurilor
 - 4.2.1. Posibilele efecte asupra florei intestinale umane
 - 4.2.2. Posibilele efecte asupra microorganismelor utilizate pentru prelucrarea industrială a alimentelor
 - 4.3. Observații la om
 - 4.4. Dezvoltarea rezistenței
- 5. Siguranța utilizatorului
- 6. Evaluarea riscului de mediu
 - 6.1. Evaluarea riscului de mediu al produselor medicinale veterinare care nu conțin sau nu constau în organisme modificate genetic
 - 6.2. Evaluarea riscului de mediu al produselor medicinale veterinare care conțin sau constau în organisme modificate genetic

CAPITOLUL II: PREZENTAREA DATELOR ȘI A DOCUMENTELOR

B. Teste privind reziduurile

CAPITOLUL I: EFECTUAREA TESTELOR

- 1. Introducere
- 2. Metabolism și cinetica reziduurilor
 - 2.1. Farmacocinetică (absorbție, distribuție, metabolism, excreție)
 - 2.2. Reducerea reziduurilor
- 3. Metoda analitică de testare a reziduurilor

CAPITOLUL II: PREZENTAREA DATELOR ȘI A DOCUMENTELOR

Identificarea produsului medicinal

PARTEA a IV-a TESTE PRECLINICE ȘI STUDII CLINICE

CAPITOLUL I: CERINȚE PRECLINICE

A. Farmacologie

- A.1. Farmacodinamie
 - A.2. Dezvoltarea rezistenței
 - A.3. Farmacocinetică
 - B. Toleranța la specia țintă de animale
- CAPITOLUL II: CERINȚE CLINICE

- 1. Principii generale
 - 2. Desfășurarea studiilor clinice
- CAPITOLUL III: DATE ȘI DOCUMENTE

- 1. Rezultatele testelor preclinice
- 2. Rezultatele studiilor clinice

TITLUL II: CERINȚE PRIVIND PRODUSE MEDICINALE VETERINARE IMUNOLOGICE

PARTEA I: REZUMATUL DOSARULUI

- A. INFORMAȚII ADMINISTRATIVE
 - B. REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI MEDICINAL, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL ÎNSOȚITOR
 - C. REZUMATUL DETALIAT ȘI REZUMATUL ASPECTELOR CRITICE
- PARTEA a II-a: INFORMAȚII CHIMICE, FARMACEUTICE ȘI BIOLOGICE/MICROBIOLOGICE (CALITATE)

A. DATE CALITATIVE ȘI CANTITATIVE ALE CONSTITUENȚILOR

- 1. Date calitative
- 2. Terminologie uzuală
- 3. Date cantitative
- 4. Prepararea produsului medicinal
- B. DESCRIEREA METODEI DE FABRICAȚIE
- C. PRODUCȚIA ȘI CONTROLUL MATERIILOR PRIME
 - 1. Materii prime prezentate în farmacopei
 - 2. Materii prime care nu figurează într-o farmacopee
 - 2.1. Materii prime de origine biologică
 - 2.2. Materii prime de origine non-biologică
- D. TESTELE DE CONTROL PE PARCURSUL PROCESULUI DE FABRICAȚIE
- E. TESTELE DE CONTROL AL PRODUSULUI FINIT
 - 1. Caracteristicile generale ale produsului finit
 - 2. Identificarea substanței/substanțelor active
 - 3. Titrul sau potența lotului
 - 4. Identificarea și analiza cantitativă a adjuvanților
 - 5. Identificarea și analiza componentelor excipienților
 - 6. Teste de siguranță
 - 7. Testul de sterilitate și puritate
 - 8. Umiditatea reziduală
 - 9. Inactivarea
- F. CONSTANȚA LOTURILOR
- G. TESTE DE STABILITATE
- H. ALTE INFORMAȚII

PARTEA a III-a: TESTE DE SIGURANȚĂ

- A. INTRODUCERE ȘI CERINȚE GENERALE
- B. TESTELE DE LABORATOR
 - 1. Siguranța administrării unei singure doze
 - 2. Siguranța administrării unei supradoze
 - 3. Siguranța administrării repetate a unei doze
 - 4. Studiul funcției reproductive
 - 5. Examinarea funcțiilor imunologice
 - 6. Cerințe speciale pentru vaccinurile vii
 - 6.1. Răspândirea tulpinii vaccinale
 - 6.2. Diseminarea în animalul vaccinat
 - 6.3. Reversia la virulență a vaccinurilor atenuate
 - 6.4. Proprietățile biologice ale tulpinii vaccinale
 - 6.5. Recombinarea sau rearanjarea genomică a tulpinilor
 - 7. Siguranța utilizatorului
 - 8. Studiul reziduurilor

9. Interacțiuni

C. STUDII EFECTUATE PE TEREN

D. EVALUAREA RISCULUI DE MEDIU

E. EVALUAREA NECESARĂ ÎN CAZUL PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE CARE CONȚIN SAU CONSTAU ÎN ORGANISME MODIFICATE GENETIC

PARTEA a IV-a: TESTE DE EFICACITATE

CAPITOLUL I:

1. Principii generale

2. Realizarea studiilor

CAPITOLUL II:

A. Cerințe generale

B. Studiile de laborator

C. Studiile efectuate pe teren

PARTEA a V-a: DATE ȘI DOCUMENTE

A. INTRODUCERE

B. STUDII DE LABORATOR

C. STUDII EFECTUATE PE TEREN

PARTEA a VI-a: TRIMITERI BIBLIOGRAFICE

TITLUL III: CERINȚE PRIVIND ANUMITE CERERI DE ACORDARE A AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

1. Produse medicinale veterinare generice

2. Produse medicinale veterinare biologice similare

3. Produse medicinale veterinare cu utilizare bine stabilită

4. Produse medicinale veterinare în combinație

5. Cereri privind consimțământul informat

6. Documentația pentru cererile de acordare a autorizației în situații excepționale

7. Cererile mixte de acordare a autorizației de comercializare

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

1. PRODUSE MEDICINALE VETERINARE IMUNOLOGICE

2. PRODUSE MEDICINALE VETERINARE HOMEOPATE

TITLUL 0: INTRODUCERE ȘI PRINCIPII GENERALE

1. Datele și documentele care însoțesc o cerere pentru autorizația de comercializare în temeiul art. 12-17 din norma sanitară veterinară se prezintă în conformitate cu condițiile stabilite în prezenta anexă și iau în considerare ghidurile publicate de Comisia Europeană în Normele de reglementare a produselor medicinale în Uniunea Europeană, volumul 6B, Note pentru solicitanți, Produse medicinale veterinare, Prezentarea și conținutul dosarului.

2. La întocmirea dosarului pentru cererea de acordare a autorizației de comercializare, solicitanții iau, de asemenea în considerare stadiul actual a cunoștințelor privind produsele medicinale veterinare și ghidurile științifice referitoare la calitatea, siguranța și eficacitatea produselor medicinale veterinare, publicate de Agenția Europeană pentru Medicamente - EMEA, și celelalte ghiduri comunitare farmaceutice publicate de Comisia Europeană în diferite volume ale Normelor de reglementare a produselor medicinale în Uniunea Europeană.

3. Pentru produsele medicinale veterinare, altele decât produsele medicinale veterinare imunologice, în ceea ce privește partea farmaceutică privind calitatea - teste fizico-chimice, biologice și microbiologice - dosarului, sunt aplicabile toate monografiile relevante, inclusiv monografiile generale și capitolele generale din Farmacopeea europeană. Pentru produsele medicinale veterinare imunologice, în ceea ce privește părțile dosarului privind calitatea,

siguranța și eficacitatea, sunt aplicabile toate monografiile relevante, inclusiv monografiile generale și capitolele generale, din Farmacopeea europeană.

4. Procesul de fabricație trebuie să respecte cerințele Normei sanitare veterinare privind stabilirea principiilor și liniilor directoare referitoare la buna practică de fabricație pentru produsele medicinale de uz veterinar, aprobată prin Ordinul ministrului agriculturii, pădurilor, apelor și mediului nr. [1107/2003](#), publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I nr. 192 și 192 bis din 4 martie 2004, ce transpune Directiva Comisiei [91/412/CEE](#), și principiile și ghidurile de bună practică de fabricație, publicate de Comisia Europeană în Normele de reglementare a produselor medicinale în Uniunea Europeană, volumul 4.

5. Toate informațiile care sunt relevante pentru evaluarea produsului medicinal veterinar în cauză se includ în cerere, fie că sunt favorabile sau nu. Trebuie prezentate toate detaliile relevante cu privire la orice test sau studiu incomplet sau abandonat referitor la produsul medicinal veterinar.

6. Testele farmacologice, toxicologice, testele privind reziduurile și siguranța sunt efectuate în conformitate cu dispozițiile privind buna practică de laborator stabilite în Hotărârea Guvernului nr. [63/2002](#) privind aprobarea Principiilor de bună practică de laborator, precum și inspecția și verificarea respectării acestora în cazul testărilor efectuate asupra substanțelor chimice, cu modificările și completările ulterioare, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I nr. 102 din 6 februarie 2002, ce transpune Directiva Parlamentului European și a Consiliului [2004/10/CE](#) și Directiva Parlamentului European și a Consiliului [2004/9/CE](#).

7. Toate experimentele pe animale trebuie să se desfășoare în conformitate cu prevederile Ordonanței Guvernului nr. [37/2002](#) pentru protecția animalelor utilizate în scopuri științifice sau în alte scopuri experimentale, cu modificările și completările ulterioare, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 95 din 2 februarie 2002, ce transpune în legislația națională Directiva Consiliului [86/609/CEE](#).

8. Pentru a monitoriza evaluarea raportului risc/beneficiu, toate informațiile noi care nu sunt cuprinse în cererea inițială și toate informațiile referitoare la farmacovigilență se transmit autorității competente. După acordarea autorizației de comercializare, orice schimbare adusă în conținutul dosarului este prezentată autorităților competente în conformitate cu Regulamentul Comisiei (CE) nr. 1084/2003 sau Regulamentul Comisiei (CE) nr. 1085/2003 pentru produse medicinale veterinare autorizate astfel cum a fost definit la art. 1 de aceste regulamente.

9. Evaluarea riscului de mediu legat de diseminarea produselor medicinale veterinare care conțin sau constau în organisme modificate genetic în sensul art. 2 alin. (1) din Ordonanța de urgență a Guvernului nr. [43/2007](#) privind introducerea deliberată în mediu și introducerea pe piață a organismelor modificate genetic, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 435 din 28 iunie 2007, cu modificările și completările ulterioare, ce transpune Directiva [2001/18/CE](#) a Parlamentului European și a Consiliului va fi inclusă în dosar.

Informațiile sunt prezentate în conformitate cu dispozițiile Ordonanței de urgență a Guvernului nr. [43/2007](#), cu modificările și completările ulterioare,

și ale Regulamentului (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului, luând în considerare ghidurile de orientare publicate de Comisia Europeană.

10. În cazul cererilor de autorizare pentru comercializarea unor produse medicinale veterinare care vizează specii de animale sau ale căror indicații care reprezintă sectoare mai mici ale pieții, se poate aplica o abordare mai flexibilă. În asemenea cazuri, trebuie luate în considerare ghidurile științifice și/sau avizele științifice relevante.

Prezenta anexă este împărțită în patru titluri, după cum urmează:

- Titlul I descrie cerințele standardizate aplicabile produselor medicinale veterinare, altele decât produsele medicinale veterinare imunologice; titlul II descrie cerințele standardizate aplicabile produselor medicinale veterinare imunologice; titlul III descrie tipuri specifice de autorizații de comercializare și cerințele corespunzătoare; titlul IV descrie cerințele din dosar aplicabile anumitor tipuri de produse medicinale veterinare.

TITLUL I: CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE, ALTELE DECÂT PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE IMUNOLOGICE

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

PARTEA I: REZUMATUL DOSARULUI

(A) INFORMAȚII ADMINISTRATIVE

1. Produsul medicinal veterinar care constituie obiectul cererii se identifică prin denumirea acestuia și denumirea substanței/substanțelor active, împreună cu concentrația, forma farmaceutică, calea și metoda de administrare conform art. 12 alin. (5) lit. f) din norma sanitară veterinară și o descriere a prezentării comerciale finale a produsului medicinal, inclusiv prin ambalaj, etichetă și prospectul însoțitor conform art. 12 alin. (5) lit. l).

2. Se prezintă numele și adresa solicitantului, împreună cu numele și adresele fabricanților și ale sediilor implicate în diferite etape ale fabricației, testării și livrării produsului medicinal, inclusiv cele ale fabricantului produsului finit și ale fabricantului/fabricanților substanței/substanțelor active și dacă este relevant, numele și adresa importatorului.

~~3. Solicitantul specifică numărul și titlurile volumelor documentației prezentate în sprijinul cererii și indică mostrele prezentate, dacă acestea există.~~

3. Solicitantul trebuie să specifice numărul și titlurile volumelor documentației prezentate în sprijinul cererii și să indice probele prezentate.

*(la data 12-Oct-2012 alin. (A), punctul 3. din anexa 1, titlul I, partea I modificat de Art. I, punctul 5. din **Ordinul 62/2012**)*

4. La informațiile administrative se anexează un document care atestă faptul că producătorul este autorizat să fabrice produsele medicinale veterinare în cauză, conform definiției din art. 47 din norma sanitară veterinară, împreună cu o listă a țărilor în care s-a acordat autorizația, copii ale tuturor rezumatelor caracteristicilor produsului medicinal, în conformitate cu art. 18 din norma sanitară veterinară, aprobate de statele membre ale Uniunii

Europene, precum și o listă a țărilor în care a fost depusă sau refuzată o cerere.

(B) REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI MEDICINAL, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL ÎNȘOȚITOR

1. Solicitantul propune un rezumat al caracteristicilor produsului medicinal, în conformitate cu art. 18 din norma sanitară veterinară.

2. Se prezintă o propunere de text pentru eticheta de pe ambalajul primar și cea de pe ambalajul secundar acestuia, în conformitate cu titlul V, împreună cu un prospect însoțitor, în cazul în care acesta este cerut în temeiul art. 65 din norma sanitară veterinară. În plus, solicitantul furnizează una sau mai multe mostre sau machete ale prezentării/prezentărilor finale a/ale produsului medicinal veterinar, în cel puțin una dintre limbile oficiale ale Uniunii Europene; macheta poate fi furnizată în alb și negru și pe suport electronic, în cazul în care a fost obținut în acest sens acordul prealabil din partea autorității competente.

(C) REZUMATUL DETALIAȚI ȘI REZUMATUL ASPECTELOR CRITICE

1. În conformitate cu art. 12 alin. (5) din norma sanitară veterinară, sunt furnizate rezumatul detaliat și cel al aspectelor critice privind rezultatele testelor farmaceutice - fizico-chimice, biologice sau microbiologice, ale testelor privind siguranța și reziduurile, ale testelor clinice și preclinice și ale testelor de evaluare a riscurilor potențiale pentru mediu prezentate de produsul medicinal veterinar.

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

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

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

5. În cazul în care substanța activă a fost inclusă într-un produs medicinal de uz uman autorizat în conformitate cu cerințele prevederilor Normelor și protocoalelor analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor aprobate prin Ordinul ministrului sănătății publice nr. [906/2006](#), publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 706 din 17 august 2006, ce transpune în legislația națională anexa I la Directiva Parlamentului European și a Consiliului [2001/83/CE](#) sau în baza Regulamentului Parlamentului European și al Consiliului nr. 726/2004/CE, rezumatul global privind calitatea, prevăzut în Partea I, modulul 2, pct. 2.3 din Anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. [906/2006](#), poate

înlocui rezumatul privind documentația referitoare la substanța activă sau la produsul medicinal, după caz.

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

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

PARTEA II: INFORMAȚII FARMACEUTICE FIZICO-CHIMICE, BIOLOGICE SAU MICROBIOLOGICE (CALITATE)

Principii și cerințe fundamentale

1.Datele și documentele care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare conform art. 12 alin. (5) lit. j) din norma sanitară veterinară, se prezintă în conformitate cu cerințele de mai jos.

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

3.Sunt aplicabile toate monografiile, inclusiv monografiile generale și capitolele generale din Farmacopeea europeană sau, dacă nu, din farmacopeea unui stat membru al Uniunii Europene.

4.Toate metodele de testare îndeplinesc criteriile pentru analiza și controlul calității materiilor prime și ale produsului finit și trebuie să țină cont de orientările și cerințele stabilite. Se prezintă și rezultatele studiilor de validare.

5.Descrierea metodelor de testare trebuie să fie detaliată și suficient de precisă, astfel încât să fie posibilă reproducerea acestora în cadrul testelor de control efectuate la solicitarea autorității competente; se descrie suficient de detaliat orice aparat sau echipament special care se poate utiliza și, dacă este posibil, se prezintă și o schemă a acestuia. Se adaugă formulele reactivilor de laborator pentru fiecare metodă de preparare, dacă acest lucru este necesar. Pentru metodele de testare incluse în Farmacopeea europeană sau în farmacopeea unui stat membru al Uniunii Europene, descrierea menționată se poate înlocui printr-o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.

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

7.În cazuri în care substanța activă a fost inclusă într-un produs medicinal de uz uman autorizat în conformitate cu cerințele din Normele și protocoalele analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea produselor medicinale aprobate prin Ordinul ministrului sănătății publice nr. [906/2006](#), informațiile chimice, farmaceutice și biologice/microbiologice prevăzute în

modulul 3 din respectivele Norme și protocoale analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, pot înlocui documentația referitoare la substanța activă sau la produsul finit, după caz.

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

9. În cazul unei cereri privind o specie animală sau al unor instrucțiuni care reprezintă sectoare mai mici ale pieții, formatul documentului tehnic comun poate fi utilizat fără acordul prealabil al autorităților competente.

▣ SUBPARTEA A: DATE CALITATIVE ȘI CANTITATIVE ALE CONSTITUENȚILOR

▣ 1. Date calitative

▣ 1.1. Datele calitative ale tuturor constituenților produsului medicinal veterinar reprezintă descrierea următoarelor:

a) substanțele active;

b) constituenții excipienților, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv coloranți, conservanți, adjuvanți, stabilizatori, agenți de creștere a vâscozității, emulgatori, substanțe aromatizante și aromatice etc.;

c) constituenții învelișului exterior al produselor medicinale veterinare - cum ar fi capsule, capsule gelatinoase etc. - destinați ingerării de către animale sau administrării pe altă cale.

1.2. La datele prevăzute la subpunctul 1.1. se adaugă orice alte date relevante referitoare la ambalajul primar și, după caz, la ambalajul secundar și, dacă este cazul, la modul de închidere, împreună cu detalii privind dispozitivele cu ajutorul cărora se utilizează sau se administrează produsul medicinal veterinar și care se livrează împreună cu acesta.

▣ 2. Terminologie uzuală

Terminologia uzuală care trebuie folosită la descrierea constituenților produselor medicinale veterinare reprezintă, fără a aduce atingere aplicării prevederilor art. 12 alin (5) lit. c) din norma sanitară veterinară:

a) pentru constituenții care apar în Farmacopeea europeană sau, dacă nu, în farmacopeea unui stat membru al Uniunii Europene, titlul principal al monografiei în cauză, cu trimitere la farmacopeea respectivă;

b) pentru alți constituenți denumirea internațională nebrețetată - DIN - recomandată de Organizația Mondială a Sănătății, la care se poate adăuga altă denumire nebrețetată sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă; constituenții care nu au o denumire internațională nebrețetată sau o denumire științifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare a acestora și a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, orice alte detalii relevante;

c) pentru coloranți, desemnarea prin codul "E", care le este atribuit în Norma sanitară veterinară privind coloranții care pot fi adăugați pentru colorarea produselor medicinale veterinare, aprobată prin Ordinul ministrului agriculturii, pădurilor, apelor și mediului nr. 728/2003, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 723 din 16 octombrie 2003, ce transpune Directiva Consiliului 78/25/CEE.

▣ 3. Date cantitative

3.1. Pentru a furniza datele cantitative privind toate substanțele active ale produselor medicinale veterinare, este necesar, în funcție de forma farmaceutică în cauză, să se specifice, pentru fiecare substanță activă, masa sau numărul de unități de activitate biologică, fie pe unitate de doză, fie pe unitate de masă sau volum. Unitățile de activitate biologică se utilizează pentru substanțele care nu pot fi definite chimic.

Dacă a fost definită o unitate internațională de activitate biologică de către Organizația Mondială a Sănătății, aceasta va fi utilizată. În cazul în care nu există o unitate internațională definită, unitățile de activitate biologică se exprimă într-un mod care să ofere informații clare cu privire la activitatea substanței prin utilizarea, după caz, a unităților din Farmacopeea europeană. Ori de câte ori este posibil, activitatea biologică se indică pe unități de masă sau volum. La informațiile menționate se adaugă:

a) pentru preparatele cu doză unică, masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă din fiecare recipient unitar, luând în considerare volumul utilizabil al produsului medicinal, după reconstituire, unde este cazul;

b) pentru produse medicinale veterinare care urmează să fie administrate sub formă de picături, masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă conținută într-o picătură sau conținută în numărul de picături ce corespund la 1 ml sau 1 g de preparat;

c) pentru siropuri, emulsii, preparate granulate și alte forme farmaceutice care trebuie administrate în cantități măsurate, masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă pe cantitatea măsurată.

3.2. Substanțele active prezente sub formă de compuși sau derivați sunt indicate cantitativ cu ajutorul masei totale a acestora și, dacă este necesar sau relevant, cu ajutorul masei radicalului sau radicalilor activi ai moleculei.

3.3. Pentru produsele medicinale veterinare care conțin o substanță activă care face pentru prima dată obiectul unei cereri pentru obținerea autorizației de comercializare într-un stat membru al Uniunii Europene, datele cantitative cu privire la o substanță activă care este o sare sau un hidrat se exprimă întotdeauna prin masa radicalului sau radicalilor activi din moleculă. Compoziția cantitativă a tuturor produselor medicinale veterinare, autorizate ulterior în statele membre ale Uniunii Europene, se stabilește în același mod pentru aceeași substanță activă.

4. Dezvoltarea farmaceutică

Trebuie furnizată o explicație privind alegerea compoziției, a constituenților, a ambalajului primar, a unui eventual ambalaj suplimentar și, dacă este cazul, a unui ambalaj exterior, a funcției excipienților în produsul finit și a metodei de fabricație a produsului finit. Explicația respectivă trebuie susținută cu date științifice referitoare la dezvoltarea farmaceutică. Trebuie să se declare supradozarea la fabricație și să se prezinte justificarea acesteia. Trebuie demonstrat faptul că instrucțiunile de utilizare și caracteristicile microbiologice - puritatea microbiologică și activitatea antimicrobiană - sunt adecvate pentru utilizarea prevăzută a produsului medicinal veterinar, după cum este specificat în dosarul cererii pentru obținerea autorizației de comercializare.

SUBPARTEA B: DESCRIEREA METODEI DE FABRICAȚIE

1. Trebuie indicate denumirea, adresa și responsabilitatea fiecărui producător și fiecare loc de producție propus sau instalație asociată cu procesul de fabricare și testare.

2. Descrierea metodei de fabricație care se anexează la cererea pentru obținerea autorizației de comercializare, conform art. 12 alin. (5) lit. d) din norma sanitară veterinară, se redactează astfel încât să ofere o imagine corespunzătoare cu privire la natura operațiilor utilizate.

3. În acest sens, descrierea include cel puțin următoarele:

a) menționarea diferitelor etape de fabricație, astfel încât să se poată aprecia dacă procesele utilizate la fabricarea formei farmaceutice respective ar fi putut să determine o modificare nedorită a constituenților;

b) pentru fabricația continuă, toate detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității produsului finit;

c) formula de fabricare concretă, cu datele cantitative ale tuturor substanțelor utilizate, cantitățile de excipienți indicate, prin valori aproximative, în măsura în care sunt necesare pentru forma farmaceutică respectivă; se menționează orice substanță care ar putea să dispară în timpul fabricației; se indică și se justifică orice supradozare;

d) se precizează etapele de producție în care se recoltează mostre pentru testele de control intermediar și limitele aplicabile, dacă alte date din documentele care susțin cererea indică necesitatea efectuării acestor teste pentru controlul calității produsului finit;

e) studii experimentale de validare a procesului de fabricație și, după caz, o schemă de validare a procesului de fabricație pentru loturi la scară de producție;

f) pentru produse medicinale sterile, în cazul în care sunt utilizate condiții standard de sterilizare care nu corespund farmacopeei, detalii privind procesele de sterilizare și/sau procedurile aseptice utilizate.

SUBPARTEA C: CONTROLUL MATERIILOR PRIME

1. Cerințe generale

În sensul prezentei secțiuni, materiile prime reprezintă toți constituenții produsului medicinal veterinar și, dacă este necesar, ai recipientului acestuia, inclusiv ai sistemului de închidere a acestuia, menționat la secțiunea A, pct. 1.

Dosarul include specificațiile și informațiile privind testele care trebuie efectuate pentru controlul calității tuturor loturilor de materii prime.

Controalele de rutină efectuate pentru fiecare lot de materii prime trebuie să fie conforme cu declarațiile din cererea de acordare a autorizației de comercializare. În cazul în care se utilizează alte controale decât cele menționate în farmacopee, trebuie furnizate dovezile îndeplinirii de către materiile prime respective a cerințelor de calitate prevăzute în farmacopee.

În cazul în care a fost emis un certificat de conformitate de către Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor - EDQM - pentru o materie primă, substanța activă sau excipient, acest certificat constituie referință la monografia corespunzătoare din Farmacopeea europeană.

În cazul în care se face trimitere la un certificat de conformitate, producătorul prezintă solicitantului, în scris, asigurarea că procesul de fabricație nu a fost

modificat de la acordarea certificatului de conformitate de către Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor.

CertIFICATELE DE ANALIZĂ SUNT PREZENTATE PENTRU MATERIILE PRIME PENTRU A DEMONSTRĂ CONFORMITATEA CU SPECIFICAȚIA DEFINITĂ.

1.1. Substanțe active

Trebuie indicate denumirea, adresa și responsabilitatea fiecărui producător și fiecare loc de producție propus sau instalație asociată cu procesul de fabricare și testare a unei substanțe active. Pentru o substanță activă bine definită, producătorul substanței active sau solicitantul poate să prezinte informațiile următoare într-un document separat, adresat direct autorităților competente sub forma unui dosar standard al substanței active:

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

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

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

Informațiile privind procesul de fabricație includ o descriere a procesului de fabricație a substanței active care reprezintă angajamentul solicitantului pentru fabricarea substanței active. Se enumeră toate materialele necesare pentru fabricarea substanței, respectiv 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.

Informațiile privind controlul calității conțin testele, inclusiv criteriile de acceptare efectuate în fiecare etapă critică, informații privind calitatea și controlul produșilor intermediari și validarea procesului și/sau studiile de evaluare, după caz. De asemenea, acestea conțin date de validare pentru metodele de analiză aplicate substanței active, după caz.

Informațiile privind impuritățile indică impuritățile previzibile împreună cu nivelurile și natura impurităților observate. De asemenea, acestea conțin, după caz, informații privind siguranța acestor impurități.

Pentru produsele medicinale veterinare biotehnologice, demonstrarea structurii moleculare include secvența schematică a aminoacizilor și masa moleculară relativă.

1.1.1. Substanțe active enumerate în farmacopei

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

Constituenții care îndeplinesc cerințele din Farmacopeea europeană sau din farmacopeea unuia dintre statele membre ale Uniunii Europene pot fi considerați conformi cu art. 12 alin. (5) lit. i) din norma sanitară veterinară. În acest caz, descrierea metodelor de analiză și a procedurilor este înlocuită în fiecare secțiune corespunzătoare cu o trimitere adecvată la farmacopeea în cauză.

În cazurile în care o specificație dintr-o monografie din Farmacopeea europeană sau din farmacopeea națională a unui stat membru al Uniunii Europene este insuficientă pentru asigurarea calității substanței, autoritățile competente pot solicita mai multe specificații corespunzătoare, inclusiv limitele stabilite cu ajutorul procedurilor de analiză validate, care se aplică impurităților specifice.

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

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

În cazurile în care o substanță activă nu este descrisă nici în Farmacopeea europeană, nici în farmacopeea unui stat membru al Uniunii Europene, se poate accepta și conformitatea cu o monografie din farmacopeea unei țări terțe, dacă conformitatea acesteia este demonstrată; în astfel de cazuri, solicitantul prezintă o copie a monografiei însoțită de o traducere, după caz.

Trebuie prezentate date care să demonstreze capacitatea monografiei de a controla în mod adecvat calitatea unei substanțe active.

1.1.2. Substanțe active care nu figurează într-o farmacopee

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

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

b) definiția substanței, stabilită conform Farmacopeii europene, însoțită de orice documente explicative necesare, în special de cele referitoare la structura moleculară. Dacă descrierea substanțelor este posibilă numai prin metoda de fabricație, descrierea trebuie să fie suficient de detaliată pentru a caracteriza o substanță cu compoziție și efecte constante;

c) metodele de identificare se pot descrie sub forma procedurilor tehnice complete utilizate pentru producerea substanței și sub forma metodelor de testare care trebuie să se aplice în mod obișnuit;

d) testele pentru determinarea purității se descriu cu referire la impuritatea previzibilă pentru fiecare impuritate în parte, în special cele care pot avea un efect dăunător și, dacă este necesar, cele care, având în vedere combinația de substanțe la care se referă cererea, ar putea să influențeze negativ stabilitatea produsului medicinal sau să denatureze rezultatele analitice;

e) testele și limitele pentru controlul parametrilor relevanți ai produsului finit, cum ar fi dimensiunea particulelor și sterilitatea, sunt descrise în metodele validate, după caz;

f) în ceea ce privește substanțele complexe de origine vegetală sau animală, trebuie să se facă o distincție între situația în care efectele farmacologice multiple necesită controlul chimic, fizic sau biologic al componentelor principale și situația în care substanțele conțin una sau mai multe grupe de principii cu activitate similară, caz în care poate fi acceptată o metodă generală de analiză.

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

1.1.3. Caracteristicile fizico-chimice care pot afecta biodisponibilitatea

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

a) forma cristalină și coeficienții de solubilitate;

b) dimensiunea particulelor, după caz, după pulverizare;

c) starea de hidratare;

d) coeficientul de repartiție ulei/apă;

e) valorile pK/pH.

Prevederile de la lit. a)-c) nu se aplică substanțelor utilizate numai în soluție.

1.2. Excipienți

1.2.1. Monografiile generale și specifice ale Farmacopeii europene se aplică pentru toate substanțele care sunt prezentate în aceasta.

1.2.2. Excipienții respectă cerințele monografiei adecvate din Farmacopeea europeană. În cazul în care nu există o astfel de monografie, se poate face trimitere la farmacopeea unui stat membru al Uniunii Europene. În lipsa unei astfel de monografii, se poate face trimitere la farmacopeea unei țări terțe. În acest caz, conformitatea acestei monografii trebuie demonstrată. Dacă este cazul, teste suplimentare pentru controlul parametrilor, cum ar fi dimensiunea particulelor, sterilitatea și solvenții reziduali, completează cerințele monografiei. În lipsa unei monografii care figurează într-o farmacopee, o specificație este propusă și justificată. Trebuie îndeplinite cerințele privind specificațiile, astfel cum sunt stabilite la pct. 1, subpunctul 1.1.2 lit. a) - e), privind substanța activă. Metodele propuse și datele de validare care le susțin sunt prezentate.

1.2.3. Coloranții care vor fi incluși în produsele medicinale veterinare trebuie să respecte cerințele normei sanitare veterinare aprobate prin Ordinul ministrului agriculturii, pădurilor, apelor și mediului nr. [728/2003](#), cu excepția anumitor produse medicinale veterinare pentru uz topic, cum ar fi zgărzile insecticide și crotaliile, în cazul în care utilizarea altor coloranți este justificată.

1.2.4. Coloranții îndeplinesc criteriile de puritate stabilite în Normele privind aditivii alimentari destinați utilizării în produsele alimentare pentru consum uman aprobate prin Ordinul ministrului sănătății și familiei și al ministrului agriculturii, alimentației și pădurilor nr. [438/295/2002](#), publicat în

Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 722 și 722 bis din 3 octombrie 2002, cu modificările și completările ulterioare, ce transpune Directiva Comisiei [95/45/CE](#).

1.2.5. Pentru excipienții noi, respectiv excipienții utilizați pentru prima dată într-un produs medicinal veterinar sau pe o cale de administrare nouă, se furnizează detalii complete cu privire la fabricație, caracterizare și controale, cu trimiteri la datele de siguranță relevante, atât clinice, cât și non-clinice.

1.3. Sistemul de închidere a recipientului

▣ **1.3.1.** Substanța activă

Sunt furnizate informații privind sistemul de închidere a recipientului substanței active. Nivelul de informații solicitat este determinat de starea fizică, lichidă sau solidă a substanței active.

1.3.2. Produsul finit

1.3.2.1. Sunt furnizate informații privind sistemul de închidere a recipientului produsului finit. Nivelul de informații solicitat este determinat de calea de administrare a produsului medicinal veterinar și starea fizică, lichidă sau solidă a formei de dozare.

1.3.2.2. Materialele pentru ambalaje respectă cerințele monografiei adecvate din Farmacopeea europeană. În cazul în care nu există o astfel de monografie, se poate face trimitere la farmacopeea unui stat membru al Uniunii Europene. În lipsa unei astfel de monografii, se poate face trimitere la farmacopeea unei țări terțe. În acest caz, conformitatea acestei monografii trebuie demonstrată.

1.3.2.3. În lipsa unei monografii care figurează într-o farmacopee, o specificație este propusă și justificată pentru materialul ambalajului. Sunt prezentate date științifice privind alegerea și conformitatea ambalajului.

1.3.2.4. Pentru materialele noi care intră în contact cu medicamentul, sunt prezentate informații privind compoziția, fabricarea și siguranța acestora.

1.3.2.5. Specificațiile și, după caz, datele privind performanța sunt prezentate pentru orice dispozitiv de dozare sau administrare furnizat împreună cu produsul medicinal veterinar.

1.4. Substanțe de origine biologică

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

1.4.2. Descrierea materiilor prime include strategia de fabricație, procedurile de purificare/inactivare cu validarea acestora și procedurile de control interfazic prevăzute pentru asigurarea calității, a siguranței și a conformității constante a loturilor de produse finite.

1.4.3. Când se utilizează bănci de celule, se atestă menținerea caracteristicilor celulare neschimbate la nivelul 4 pasajului 5 utilizat pentru fabricație și dincolo de acesta.

1.4.4. Sistemul de loturi de tulpini, băncile de celule și loturile de ser și, ori de câte ori este posibil, materialele sursă din care sunt derivate, acestea se analizează pentru determinarea agenților externi.

1.4.5.În cazul în care se utilizează materii prime de origine animală sau umană, se descriu măsurile necesare pentru a asigura necontaminarea acestora cu agenți patogeni potențiali.

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

1.4.7.Se furnizează documentație în vederea demonstrării faptului că sistemul de loturi de tulpini, celulele, loturile de ser și alte materiale provenite de la speciile de animale relevante pentru transmiterea encefalopatiei spongiforme transmisibile - EST - se conformează cerințelor prevăzute în Nota explicativă privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme la animale prin intermediul produselor medicinale de uz uman și veterinar, publicată în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene nr. C 24 din 28 ianuarie 2004, precum și cerințelor prevăzute în monografia corespunzătoare din Farmacopeea europeană. Certificatele de conformitate emise de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor, împreună cu trimerile la monografia corespunzătoare din Farmacopeea europeană, pot fi utilizate pentru a demonstra conformitatea.

▣SUBPARTEA D: TESTELE DE CONTROL REALIZATE ÎN ETAPE INTERMEDIARE ALE PROCESULUI DE FABRICAȚIE

1.Dosarul include date privind testele de control al produsului medicinal veterinar ce ar putea fi realizate în etapele intermediare ale procesului de fabricație în vederea asigurării consecvenței caracteristicilor tehnice și a procesului de producție.

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

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

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

▣SUBPARTEA E: TESTELE DE CONTROL PENTRU PRODUSUL FINIT

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 suferit aceeași serie de operații în procesul de fabricație și/sau sterilizare sau, pentru un proces de producție continuu, toate unitățile obținute într-un termen dat.

În cererea pentru autorizația de comercializare se enumeră testele care se efectuează, în mod obișnuit, pe fiecare lot de produse medicinale finite. Se precizează frecvența testelor care nu se efectuează în mod obișnuit. Trebuie să se indice valorile limită pentru eliberare.

La momentul eliberării, dosarul include date privind testele de control asupra produsului finit. Acestea se prezintă în conformitate cu următoarele cerințe.

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

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

1.1.Caracteristicile generale ale produsului finit

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

1.1.2.În cazul în care nu sunt prezentate în Farmacopeea europeană sau în farmacopeea unui stat membru al Uniunii Europene, se descriu în detaliu condițiile de testare, după caz, precum și echipamentele/aparatul utilizate și standardele; același lucru este valabil pentru cazul în care nu este posibilă aplicarea metodelor prevăzute de aceste farmacopei.

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

2.2.Identificarea și analiza cantitativă a substanțelor active

2.2.1.Identificarea și analiza cantitativă a substanțelor active se realizează fie pe un eșantion reprezentativ din lotul din producție, fie pe câteva doze standard analizate individual.

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

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

2.2.4.În anumite cazuri de amestecuri deosebit de complexe, în care analiza cantitativă a substanțelor active care sunt foarte numeroase sau prezente în cantități foarte mici ar necesita o cercetare complicată, dificil de realizat pe fiecare lot de producție, se poate omite analiza cantitativă a uneia sau mai multor substanțe active din produsul finit, cu condiția ca aceste analize cantitative să se realizeze în etape intermediare ale procesului de producție. Acest procedeu simplificat nu se poate extinde la caracterizarea substanțelor

în cauză. Procedeeului simplificat i se adaugă o metodă de determinare cantitativă, care să permită autorității competente să verifice, după introducerea pe piață a produsului medicinal veterinar, dacă acesta este conform cu specificația sa.

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

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

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

3. Identificarea și analiza constituenților excipienților

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

4. Teste de siguranță

În afară de testele toxico-farmacologice prezentate împreună cu cererea pentru autorizația de introducere pe piață, se includ, ca date analitice, date cu privire la testele de siguranță, precum cele de sterilitate și endotoxină bacteriană, oriunde aceste teste trebuie să se realizeze în mod normal pentru verificarea calității produsului medicinal.

SUBPARTEA F: TEST DE STABILITATE

1. Substanțele active

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

1.2. Date privind stabilitatea trebuie prezentate pentru a justifica perioada de retestare și condițiile de depozitare definite. Sunt prezentate tipul de studii efectuate privind stabilitatea, protocoalele utilizate, procedurile analitice folosite și validarea acestora împreună cu rezultatele detaliate.

Trebuie prezentat un angajament privind stabilitatea și un rezumat al protocolului.

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

2. Produsul finit

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

2.2. Este prezentat tipul de studii efectuate privind stabilitatea, protocoalele utilizate, procedurile analitice folosite și validarea acestora împreună cu rezultatele detaliate.

2.3. Dacă un produs finit trebuie reconstituit sau diluat înaintea administrării, sunt necesare detalii cu privire la termenul de valabilitate și specificațiile produsului reconstituit/diluat, coroborate cu informațiile relevante cu privire la stabilitate.

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

2.5. Dacă un produs finit poate genera produse de degradare, solicitantul trebuie să declare care sunt acestea și să precizeze metodele de identificare și procedurile de testare.

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

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

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

2.9. Trebuie prezentat un angajament privind stabilitatea și un rezumat al protocolului.

SUBPARTEA G: ALTE INFORMAȚII

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

2. Pentru premixurile medicamentate, produse medicinale destinate a fi încorporate în furajele medicamentate, se prezintă informații privind rata de includere, instrucțiunile privind încorporarea, omogenitatea, compatibilitatea sau caracterul adecvat al furajelor și stabilitatea în furaje și durata de valabilitate propusă. De asemenea, trebuie furnizată o specificație pentru furajele medicamentate, fabricate pe baza acestor preamestecuri în conformitate cu instrucțiunile de utilizare recomandate.

PARTEA III: TESTE PRIVIND SIGURANȚA ȘI REZIDUURILE

Datele și documentele care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare conform art. 12 alin. (5) lit. j) din norma sanitară veterinară se prezintă în conformitate cu cerințele de mai jos.

SUBPARTEA A: Teste de siguranță

CAPITOLUL I: EFECTUAREA TESTELOR

(1) În documentația referitoare la siguranța trebuie să figureze următoarele date:

a) posibila toxicitate a produsului medicinal veterinar și orice efecte periculoase sau nedorite care pot să apară la animale în condițiile propuse de utilizare; se recomandă evaluarea acestora în raport cu gravitatea stării patologice în cauză;

b) posibilele efecte vătămătoare asupra oamenilor pe care le pot avea reziduurile produselor sau substanțelor medicinale veterinare din alimentele obținute de la animalele tratate și dificultățile pe care ar putea să le creeze aceste reziduuri în prelucrarea industrială a produselor alimentare;

c) posibilele riscuri care ar putea rezulta în urma expunerii oamenilor la produsul medicinal veterinar, de exemplu în timpul administrării acestuia la animal;

d) posibilele riscuri pentru mediu care ar putea rezulta din utilizarea produsului medicinal veterinar.

Toate rezultatele trebuie să fie fiabile și general valabile.

Ori de câte ori este cazul, se utilizează metode matematice și statistice pentru conceperea metodelor experimentale și pentru evaluarea rezultatelor. Pe lângă aceasta, trebuie oferite informații cu privire la potențialul terapeutic al produsului medicinal veterinar și la riscurile legate de utilizarea acestuia.

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

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

(2)

1. Identificarea precisă a produsului medicinal veterinar și a substanțelor active ale acestuia:

a) denumirea nebrețată internațional - DNI;

b) denumirea dată de Uniunea internațională de chimie pură și aplicată - IUPAC;

c) numărul acordat de Serviciul rezumatelor chimice - CAS;

d) clasificarea terapeutică, farmacologică și chimică;

e) sinonime și abrevieri;

f) formula structurală;

g) formula moleculară;

h) greutatea moleculară;

i) gradul de impuritate;

j) compoziția calitativă și cantitativă a impurităților;

k) descrierea proprietăților fizice;

l) punctul de topire;

- m)** punctul de fierbere;
- n)** presiunea vaporilor;
- o)** solubilitatea în apă și în solvenții organici, exprimată în g/l, indicându-se temperatura;
- p)** densitatea;
- r)** spectrele de refracție, rotație etc.;
- s)** formula produsului medicinal.

2. Farmacologie

Studiile farmacologice sunt de o importanță fundamentală pentru clarificarea mecanismelor prin care produsele medicinale veterinare produc efecte terapeutice și, în consecință, în partea a IV-a vor fi incluse studiile farmacologice realizate la speciile de animale de laborator și țintă.

Cu toate acestea, studiile farmacologice pot contribui și la înțelegerea fenomenelor toxicologice. Mai mult, în cazul în care un produs medicinal veterinar are efecte farmacologice în absența unui răspuns toxic sau în doze mai mici decât cele necesare pentru a determina toxicitate, aceste efecte farmacologice vor fi luate în considerare pe parcursul evaluării siguranței produsului medicinal veterinar.

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

2.1. Farmacodinamie

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

2.2. Farmacocinetică

Se vor furniza date privind transformarea substanței active și a metabolizilor acesteia la speciile utilizate pentru studiile toxicologice, în ceea ce privește absorbția, distribuția, metabolismul și excreția - ADME. Datele vor fi corelate cu concluziile privind raportul doză/efect al studiilor farmacologice și toxicologice, în scopul de a determina nivelul adecvat de expunere. Se include în partea a IV-a o comparație cu datele farmacocinetice care provin din studiile realizate pe speciile țintă - partea a 4-a capitolul I secțiunea A, pct. 2. - pentru a determina relevanța rezultatelor obținute în studiile de toxicologie privind toxicitatea pentru speciile țintă.

3. Toxicologie

Documentația privind toxicologia respectă ghidurile publicate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind abordarea generală în materie de testare și ghidurile privind studiile specifice. Ghidurile conțin:

Testele de bază solicitate pentru toate produsele medicinale veterinare noi destinate utilizării la animalele de la care se obțin alimente, pentru a evalua siguranța oricăror reziduuri prezente în alimentele pentru consum uman;

Teste suplimentare pot fi solicitate în funcție de aspecte toxicologice specifice, cum ar fi cele asociate structurii, clasei și modului de acțiune a/ale substanței/substanțelor active;

Teste speciale care pot să contribuie la interpretarea datelor obținute în testele de bază sau suplimentare.

Studiile se efectuează pe substanțele active, și nu pe produsul medicinal finit. În cazul în care sunt necesare studii ale produsului medicinal finit, acest lucru este specificat în cele ce urmează.

3.1. Toxicitatea dozei unice

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

a) posibilele efecte ale supradozajului acut la specia țintă;

b) posibilele efecte ale administrării accidentale la om;

c) dozele care ar putea fi folosite în mod util în studiile privind dozele repetate.

3.1.2. Studiile privind toxicitatea dozei unice ar trebui să indice efectele toxice acute ale substanței și durata de timp care precedă apariția și remisia lor.

3.1.3. Studiile care trebuie efectuate se selectează în vederea furnizării de informații privind siguranța utilizatorului, de exemplu, dacă este anticipată o expunere importantă a utilizatorului produsului medicinal veterinar prin inhalare sau contact cu pielea, aceste căi de expunere ar trebui studiate.

3.2. Toxicitatea dozei repetate

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

3.2.2. În cazul substanțelor active din punct de vedere farmacologic sau al produselor medicinale veterinare destinate exclusiv utilizării la animale de la care nu se obțin alimente, în mod normal este suficient un studiu de toxicitate la doze repetate la o singură specie de animale de laborator. Acest studiu poate fi înlocuit cu un studiu realizat pe specia țintă.

Frecvența și calea de administrare, precum și durata studiului sunt alese luându-se în considerare condițiile propuse de utilizare clinică. Investigatorul prezintă motivele pentru gradul de extindere și durata studiilor și pentru dozele alese.

3.2.3. În cazul substanțelor sau al produselor medicinale veterinare destinate utilizării la animalele de la care se obțin alimente, un studiu de toxicitate la doze repetate - 90 de zile - este efectuat pe o specie de rozătoare și o specie care nu aparține ordinului rozătoarelor, pentru a identifica organele țintă și limitele toxicologice și pentru a identifica speciile adecvate și dozele care trebuie utilizate în testele de toxicitate cronică, dacă este cazul.

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

3.2.5. Doza maximă se alege astfel încât să permită evidențierea efectelor nocive. Doza minimă nu ar trebui să producă niciun semn de toxicitate.

3.2.6. Evaluarea efectelor toxice se bazează pe observarea comportamentului și a dezvoltării, pe testele hematologice și fiziologice, în special pe cele

referitoare la organele de excreție, și, de asemenea, pe analiza rapoartelor de necropsie și a datelor histologice care le însoțesc. Alegerea și limitele fiecărei grupe de teste depind de speciile utilizate și de nivelul cunoștințelor științifice în momentul respectiv.

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

3.3. Toleranța la specia țintă

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

3.4. Toxicitatea asupra reproducției, inclusiv teratogenicitatea

3.4.1. Studiul efectelor asupra reproducției

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

3.4.1.2. În cazul substanțelor farmacologic active sau al produselor medicinale veterinare destinate utilizării la animalele de la care se obțin alimente, studiul efectelor asupra reproducției se realizează sub forma unui studiu pe mai multe generații, pentru a detecta orice efect asupra reproducției la mamifere. Acestea includ efecte asupra fertilității masculilor și femelelor, împerecherii, concepției, implantării, capacității de a duce o gestație la bun sfârșit, parturii, lactației, supraviețuirii, creșterii și dezvoltării descendentului de la fătare până la înțărcare, maturizării sexuale și funcției reproductive ulterioare a descendenților la vârsta adultă. Se utilizează cel puțin trei niveluri de doze. Doza maximă trebuie selectată astfel încât să evidențieze efectele nocive. Doza minimă nu ar trebui să producă niciun semn evident de toxicitate.

3.4.2. Studiu de teratogenicitate

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

▣ **3.4.2.2.** În cazul substanțelor farmacologic active sau al produselor medicinale veterinare care nu sunt destinate utilizării la animale de la care se obțin alimente, este necesar să se realizeze un studiu de teratogenicitate, la cel puțin o specie, care poate fi specia țintă, dacă produsul medicinal este destinat femelelor care ar putea fi folosite pentru reproducție.

Cu toate acestea, în cazul în care utilizarea produsului medicinal veterinar ar conduce la o expunere importantă a utilizatorilor, trebuie efectuate studii standard de teratogenicitate.

3.5. Genotoxicitatea

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

3.5.2. Substanțele active vor fi supuse unor serii standard de teste de genotoxicitate in vitro și in vivo, în conformitate cu ghidul stabilit. În anumite cazuri, poate fi, de asemenea, necesară testarea unuia sau mai multor metaboliți care apar sub formă de reziduuri în produsele alimentare.

3.6. Carcinogenitatea

3.6.1. Decizia privind necesitatea testelor de carcinogenitate trebuie să țină cont de rezultatele testelor de genotoxicitate, raportul dintre structură și activități și concluziile testelor sistemice de toxicitate care pot fi relevante pentru leziunile neoplazice în studii pe termen mai lung.

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

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

▣ **3.7. Excepții**

Dacă un produs medicinal veterinar este destinat utilizării topice, trebuie studiată absorbția sistemică la speciile țintă.

Dacă se dovedește că absorbția sistemică este nesemnificativă, se pot omite testele de toxicitate la dozele repetate, testele de toxicitate reproductivă și testele de carcinogenitate, exceptând cazurile în care:

a) în condițiile de utilizare stabilite, este prevăzută administrarea pe cale orală a produsului medicinal veterinar; sau

b) în condițiile de utilizare stabilite, este prevăzută expunerea utilizatorului la produsul medicinal veterinar pe alte căi decât calea dermică; sau

c) substanța activă sau metaboliții pot ajunge în produsele alimentare care provin de la animalul tratat.

▣ **4. Alte cerințe**

4.1. Studii speciale

4.1.1. Pentru anumite grupuri de substanțe sau dacă efectele observate în timpul studiilor cu doze repetate la animale includ modificări care indică, de exemplu, o imunotoxicitate, o neurotoxicitate sau disfuncții endocrine, sunt necesare teste suplimentare, de exemplu studii de sensibilizare sau teste de

neurotoxicitate întârziată. În funcție de natura produsului medicinal, poate fi necesară efectuarea de studii suplimentare pentru a evalua mecanismul care stă la baza efectului toxic sau a potențialului de iritare. Astfel de studii sunt efectuate în general odată cu formula finală.

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

4.2. Proprietățile microbiologice ale reziduurilor.

☐ **4.2.1.** Posibilele efecte asupra florei intestinale umane.

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

4.2.2. Posibilele efecte asupra microorganismelor utilizate pentru prelucrarea industrială a alimentelor. În anumite cazuri, poate fi necesară realizarea de teste pentru a stabili dacă reziduurile active din punct de vedere microbiologic pot interfera cu procesele tehnologice de prelucrare industrială a produselor alimentare.

☐ **4.3.** Observații la om.

Trebuie furnizate informații care să indice dacă substanțele farmacologic active sunt utilizate ca produse medicinale în terapia umană; în caz afirmativ, ar trebui realizată o compilație cu privire la toate efectele observate la oameni, inclusiv reacțiile adverse și la cauzele lor, în măsura în care ar putea fi importante pentru evaluarea siguranței produsului medicinal veterinar, incluzând, după caz, rezultate ale unor studii publicate; în cazurile în care constituenții produselor medicinale veterinare nu sunt utilizați sau nu mai sunt utilizați ca produse medicinale în terapia umană, trebuie specificate motivele pentru aceasta.

4.4. Dezvoltarea rezistenței.

4.4.1. În cazul produselor medicinale veterinare, este necesară furnizarea de date privind apariția potențială a unor bacterii rezistente care pot afecta sănătatea umană. Mecanismul de dezvoltare a rezistenței este deosebit de important din acest punct de vedere. În cazul în care este necesar, se propun măsuri de limitare a dezvoltării rezistenței pentru utilizările prevăzute ale produsului medicinal veterinar.

☐ **4.4.2.** Rezistența în cadrul unei utilizări clinice a produsului medicinal se abordează în conformitate cu partea a IV-a.

În cazul în care acest lucru este relevant, se face trimitere la datele care fac obiectul părții a IV-a.

☐ **5.** Siguranța utilizatorului.

Această secțiune cuprinde o analiză a efectelor constatate în secțiunile anterioare și asociază efectele respective la tipul și amploarea expunerii umane la produsul medicinal veterinar, în vederea formulării unor avertismente adecvate adresate utilizatorilor și a altor măsuri de gestionare a riscurilor.

☐ **6.** Evaluarea riscului de mediu

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

6.1.1. Se efectuează o evaluare a riscului de mediu pentru a evalua potențialele efecte nocive pe care utilizarea produsului medicinal veterinar le-

ar putea avea asupra mediului și pentru a identifica riscul acestor efecte. De asemenea, evaluarea identifică orice măsură de precauție care poate fi necesară în vederea reducerii acestui risc.

▣**6.1.2.** Această evaluare se desfășoară în mod normal în două etape. Prima etapă a evaluării se efectuează întotdeauna. Detaliile privind evaluarea se furnizează în conformitate cu ghidurile acceptate. Evaluarea indică expunerea potențială a mediului la produsul medicinal veterinar, precum și nivelul de risc asociat unei asemenea expuneri, luând în considerare, în special, următoarele elemente:

- a) speciile țintă și utilizările propuse;
- b) metoda de administrare, în special măsura în care produsul medicinal veterinar va pătrunde probabil direct în sistemele de mediu;
- c) posibila excreție a produsului medicinal, a substanțelor active ale acestuia sau a metaboliților în mediu, de către animalele tratate; persistența acestora în excremente;
- d) eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a altor deșeuri ale acestora.

6.1.3. În a doua etapă, se realizează o investigație o anchetă specifică a evoluției și a efectelor produsului medicinal asupra ecosistemelor individuale, în conformitate cu ghidurile stabilite. Se ia în considerare nivelul de expunere al produsului medicinal veterinar la mediu și informațiile disponibile privind proprietățile fizico/chimice, farmacologice și/sau toxicologice ale substanțelor în cauză, inclusiv metaboliții, în cazul unui risc identificat, care au fost obținute în timpul desfășurării celorlalte teste și studii solicitate prin prezenta anexă.

6.2. Evaluarea riscului de mediu al produselor medicinale veterinare care conțin sau constau în organisme modificate genetic. În cazul produselor medicinale veterinare care conțin sau constau în organisme modificate genetic, cererea este însoțită de documentele cerute în temeiul art. 2 și ale Capitolului III din Ordonanța de urgență a Guvernului nr. [43/2007](#), cu modificările și completările ulterioare.

▣ **CAPITOLUL II: PREZENTAREA DATELOR ȘI A DOCUMENTELOR**

▣**1.** Dosarul testelor de siguranță include următoarele:

- a) un index al tuturor studiilor cuprinse în dosar;
- b) o declarație prin care se confirmă faptul că sunt incluse toate datele cunoscute de solicitant la momentul înaintării cererii, atât cele favorabile, cât și cele nefavorabile;
- c) justificarea omisiunii oricărui tip de studiu;
- d) o explicație cu privire la includerea unui tip de studiu alternativ;
- e) o expunere a contribuției pe care un studiu anterior studiilor realizate în conformitate cu bunele practici de laborator definite în Hotărârea Guvernului nr. [63/2002](#) privind aprobarea Principiilor de bună practică de laborator, precum și inspecția și verificarea respectării acestora în cazul testărilor efectuate asupra substanțelor chimice, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 102 din 6 februarie 2002, cu modificările și completările ulterioare, o poate aduce la evaluarea generală a riscurilor.

▣**2.** Fiecare raport de studiu include:

- a) o copie a planului studiului/a protocolului;

- b)** o declarație de conformitate cu bunele practici de laborator, după caz;
- c)** o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate;
- d)** o descriere și o justificare a sistemului de testare;
- e)** o descriere a rezultatelor obținute, suficient de detaliată pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor;
- f)** o analiză statistică a rezultatelor, dacă este cazul;
- g)** o examinare a rezultatelor, cu comentarii privind efectele observate și cele neobservate, precum și orice rezultat neobișnuit;
- h)** o descriere detaliată și o discuție aprofundată a rezultatelor studiului privind profilul de siguranță al substanței active și a relevanței acestuia pentru evaluarea potențialelor riscuri prezentate de reziduuri pentru oameni.

▣ SUBPARTEA B: Teste privind reziduurile

▣ CAPITOLUL I: EFECTUAREA TESTELOR

▣ 1. Introducere

1.1. În sensul prezentei anexe, se aplică definițiile din Regulamentul (CE) nr. [470/2009](#) al Parlamentului European și al Consiliului de stabilire a procedurilor comunitare în vederea stabilirii limitelor de reziduuri ale substanțelor farmacologic active din alimentele de origine animală, de abrogare a Regulamentului (CEE) nr. [2377/90](#) al Consiliului și de modificare a Directivei [2001/82/CE](#) a Parlamentului European și a Consiliului și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului, publicat în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene (JOUE) nr. L 152 din 16 iunie 2009.

1.2. Scopul studierii reducerii reziduurilor din cadrul țesuturilor comestibile sau ouă, lapte și miere care provin de la animalele tratate este de a determina în ce condiții și în ce măsură reziduurile pot să persiste în produsele alimentare care provin de la aceste animale. În plus, studiile vor permite determinarea perioadei de așteptare.

▣ 1.3. Pentru produsele medicinale veterinare destinate utilizării la animalele de la care se obțin alimente, documentația referitoare la reziduuri trebuie să demonstreze:

a) în ce măsură și pe ce durată persistă reziduurile produsului medicinal veterinar sau metabolizii acestuia în țesuturile comestibile ale animalului tratat sau în laptele, ouăle și/sau mierea obținute de la acesta;

b) faptul că, pentru prevenirea oricăror riscuri pentru sănătatea consumatorului de produse alimentare obținute de la animalele tratate sau a dificultăților pentru prelucrarea industrială a produselor alimentare, este posibil să se stabilească perioade de așteptare realiste care pot fi respectate în condițiile concrete din zootehnie;

c) faptul că metodele analitice utilizate în studiile privind reducerea reziduurilor sunt validate pentru a oferi siguranța necesară că datele privind reziduurile sunt adecvate pentru a stabili perioada de așteptare.

▣ 2. Metabolism și cinetica reziduurilor.

2.1. Farmacocinetica - absorbție, distribuție, metabolism, excreție.

2.1.1. Se va prezenta un rezumat al datelor farmacocinetice care să facă trimitere la studiile farmacocinetice la speciile țintă prezentate în partea a IV-a. Nu este necesară prezentarea întregului raport de studiu.

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

2.1.3. Produsul finit sau o formulă care are caracteristici comparabile în ceea ce privește biodisponibilitatea ca produs finit este administrată speciei țintă în doza maximă recomandată.

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

2.1.5. Este descrisă distribuția produsului medicinal veterinar la specia țintă; sunt luate în considerare posibilitatea fixării de proteinele plasmatică sau pătrunderea în lapte sau ouă și acumularea de compuși lipofili.

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

2.2. Reducerea reziduurilor

2.2.1. Obiectivul studiilor, care măsoară viteza cu care sunt eliminate reziduurile din specia țintă după ultima administrare a produsului medicinal veterinar este acela de a permite stabilirea perioadelor de așteptare.

2.2.2. La diferite intervale, după ce animalul utilizat pentru testare a primit ultima doză de produs medicinal veterinar, se determină cantitățile de reziduuri prezente prin metode analitice validate; se specifică procedurile tehnice, fiabilitatea și sensibilitatea metodelor utilizate.

3. Metoda analitică de testare a reziduurilor

3.1. Metodele analitice utilizate în studiile de reducere a reziduurilor și validarea acestora sunt descrise în detaliu.

3.2. Se descriu următoarele caracteristici:

a) specificitatea;

b) exactitatea;

c) precizia;

d) limita de detecție;

e) limita de cuantificare;

f) practicabilitatea și aplicabilitatea în condiții obișnuite de laborator;

g) susceptibilitatea la interferență;

h) stabilitatea reziduurilor găsite.

3.3. Caracterul adecvat al metodei analitice propuse se analizează prin prisma cunoștințelor științifice și tehnice disponibile la momentul depunerii cererii.

3.4. Metoda analitică se prezintă într-un format convenit la nivel internațional.

CAPITOLUL II: PREZENTAREA DATELOR ȘI A DOCUMENTELOR

1. Identificarea produsului medicinal

1.1. Se va asigura identificarea produsului medicinal veterinar utilizat în cadrul testării, inclusiv:

a) compoziția;

b) rezultatele testelor fizico-chimice - concentrație și puritate - pentru loturile relevante;

c) identificarea lotului;

d) relația cu produsul finit;

e) activitatea specifică și puritatea radiochimică a substanțelor etichetate;

f) poziția în moleculă a atomilor marcați.

☐ **1.2.** Dosarul testelor privind reziduurile include:

a) un index al tuturor studiilor cuprinse în dosar;

b) o declarație prin care se confirmă faptul că sunt incluse toate datele cunoscute de solicitant la momentul înaintării cererii, atât cele favorabile, cât și cele nefavorabile;

c) justificarea omiterii oricărui tip de studiu;

d) o explicație cu privire la includerea unui tip de studiu alternativ;

e) o analiză a contribuției pe care oricare dintre testele efectuate anterior celor realizate conform buneii practici de laborator o poate avea la evaluarea globală a riscurilor;

f) o propunere privind perioada de așteptare.

☐ **1.3.** Fiecare raport de studiu include:

a) o copie a planului studiului/a protocolului;

b) o declarație de conformitate cu bunele practici de laborator, după caz;

c) o descriere a metodelor, a aparatului și a materialelor utilizate;

d) o descriere a rezultatelor obținute, suficient de detaliată pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor;

e) o analiză statistică a rezultatelor, dacă este cazul;

f) descrierea rezultatelor;

g) o analiză obiectivă a rezultatelor obținute și propuneri privind perioadele de așteptare necesare pentru a garanta că în alimentele obținute din animalele tratate nu este prezent nici un reziduu care ar putea constitui un pericol pentru consumatori.

☐ **PARTEA IV: TESTE PRECLINICE ȘI STUDII CLINICE**

Datele și documentele care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare conform art. 12 alin. (5) lit. j) din norma sanitară veterinară se prezintă în conformitate cu cerințele de mai jos.

☐ **CAPITOLUL I: CERINȚE PRECLINICE**

Testele preclinice sunt necesare pentru a stabili acțiunea farmacologică și toleranța produsului medicinal veterinar.

☐ **SUBCAPITOLUL 1: A. Farmacologie**

☐ **SECȚIUNEA 1: A.1. Farmacodinamie**

1. Sunt caracterizate efectele farmacodinamice ale substanței/substanțelor active incluse în produsul medicinal veterinar.

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

3. În al doilea rând, se furnizează o evaluare farmacologică globală a substanței active, care să se refere, în mod special, la posibilitatea

manifestării unor efecte farmacologice secundare. În general, se studiază potențialele efecte avute asupra principalelor funcții fiziologice.

4. Se identifică orice efect potențial al altor caracteristici ale produsului medicinal, precum calea de administrare sau formula, asupra acțiunii farmacologice a substanței active.

5. În cazul în care doza recomandată se apropie de o valoare susceptibilă de a provoca reacții adverse, studiile se intensifică.

6. Se efectuează o descriere amănunțită a metodelor experimentale, cu excepția cazului în care acestea sunt metode standard, astfel încât să fie posibilă reproducerea acestora, iar investigatorul stabilește validitatea acestora. Rezultatele experimentale se prezintă în mod clar, iar pentru anumite tipuri de teste se apreciază importanța statistică a acestora.

7. 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.

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

SECȚIUNEA 2: A.2. Dezvoltarea rezistenței

1. În cazul în care acest lucru este relevant, datele privind posibilitatea apariției unor organisme rezistente relevante din punct de vedere clinic sunt necesare pentru produse medicinale veterinare. Mecanismele de dezvoltare a rezistenței sunt deosebit de importante din acest punct de vedere. Solicitantul propune măsuri de limitare a dezvoltării rezistenței pentru utilizările prevăzute ale produsului medicinal veterinar.

2. În cazul în care acest lucru este relevant, se face trimitere la datele care fac obiectul părții a III-a.

SECȚIUNEA 3: A.3. Farmacocinetică

1. Datele farmacocinetice de bază referitoare la o substanță activă nouă sunt solicitate în contextul evaluării siguranței clinice și a eficacității produsului medicinal veterinar.

2. Obiectivele studiilor farmacocinetice asupra speciilor țintă de animale pot fi clasificate în trei categorii principale:

- a)** farmacocinetică descriptivă care permite stabilirea parametrilor de bază;
- b)** utilizarea acestor parametri pentru studierea relațiilor dintre regimul de administrare, concentrația în plasmă și în țesuturi de-a lungul timpului și efectele farmacologice, terapeutice sau toxice;
- c)** după caz, compararea cineticii dintre diversele specii țintă și examinarea eventualelor diferențe dintre specii, care au un impact asupra siguranței specia țintă și asupra eficacității produsului medicinal veterinar.

3.În cazul speciilor țintă, sunt necesare, de regulă, studii farmacocinetice în completarea studiilor farmacodinamice pentru a sprijini stabilirea regimului de administrare eficace (calea și locul de administrare, doza, intervalul de administrare a dozelor, numărul de administrări etc.). Se poate dovedi necesară efectuarea unor studii farmacocinetice suplimentare pentru a stabili regimurile de administrare, în funcție de anumite variabile ale populației.

4.În cazul în care au fost incluse studii farmacocinetice în partea a III-a, se pot face trimiteri la acestea.

5.Pentru noile combinații de substanțe cunoscute care au fost studiate conform dispozițiilor din prezenta anexă, studiile farmacocinetice ale combinației fixe nu sunt necesare dacă se poate demonstra că administrarea acestor substanțe active în combinație fixă nu le modifică proprietățile farmacocinetice.

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

a)atunci când se compară o nouă formulă a unui produs medicinal veterinar cu cea existentă;

b)atunci când este necesar în vederea comparării unei noi metode sau căi de administrare cu una stabilită.

SUBCAPITOLUL 2: B. Toleranța la specia țintă

Se examinează toleranța locală și cea sistemică a produsului medicinal veterinar la specia/speciile țintă. Scopul acestor studii este de a caracteriza simptomele de intoleranță și de a stabili o marjă adecvată de siguranță prin utilizarea căii/căilor de administrare recomandate. Acest scop poate fi atins prin creșterea dozei terapeutice și/sau a duratei tratamentului.

Raportul privind aceste studii cuprinde cât mai multe detalii posibile referitoare la efectele farmacologice preconizate și la toate reacțiile adverse anticipate.

CAPITOLUL II: CERINȚE CLINICE

1. Principii generale

1.1.Obiectivul studiilor clinice este acela de a demonstra sau de a confirma efectul produsului medicinal veterinar după administrarea acestuia conform regimului de administrare recomandat și prin calea de administrare recomandată și de a specifica indicațiile și contraindicațiile acestuia în funcție de specie, vârstă, rasă și sex, instrucțiunile de utilizare, precum și eventualele reacții adverse pe care le-ar putea avea.

1.2.Datele experimentale sunt confirmate de datele obținute în condiții normale de utilizare.

1.3.În lipsa unei justificări, studiile clinice se realizează pe animale de control prin studii clinice controlate. Rezultatele obținute privind eficacitatea trebuie să fie comparate cu cele obținute la speciile țintă de animale cărora le-a fost administrat un produs medicinal veterinar autorizat în Comunitate pentru aceleași indicații de utilizare la aceleași specii țintă sau cărora li s-a administrat un tratament cu placebo sau niciun fel de tratament. Se raportează toate rezultatele obținute, indiferent dacă acestea sunt pozitive sau negative.

1.4.În afara cazului în care se furnizează o justificare a folosirii unor alte principii, la redactarea protocolului, la analiza și evaluarea studiilor clinice se utilizează principii statistice stabilite.

☐**1.5.**În cazul unui produs medicinal veterinar destinat în principal utilizării în scopul optimizării randamentului, se acordă o atenție deosebită:

a)randamentului produselor de origine animală;

b)calității produselor de origine animală - calități organoleptice, nutriționale, igienice și tehnologice;

c)eficacității nutriționale și creșterii speciei țintă de animale;

d)stării generale de sănătate a speciei țintă.

☐**2.**Desfășurarea studiilor clinice

2.1.Toate studiile clinice veterinare sunt efectuate în conformitate cu un protocol detaliat al studiului.

2.2.Studiile clinice efectuate pe teren se desfășoară în conformitate cu principiile stabilite ale bunelor practici clinice, cu excepția cazului în care sunt furnizate justificări de a proceda într-un alt mod.

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

2.4.Exceptând cazurile în care studiul efectuat pe teren se realizează după metoda oarbă, dispozițiile art. 59, 60 și 61 din norma sanitară veterinară se aplică prin analogie cu etichetarea formulelor destinate utilizării în studiile veterinare efectuate pe teren. În toate cazurile, pe etichetă figurează, proeminent și care nu poate fi șters, mențiunea "numai pentru uz în studii veterinare efectuate pe teren".

☐**CAPITOLUL III: DATE ȘI DOCUMENTE**

Dosarul privind eficacitatea include toată documentația preclinică și clinică și/sau rezultatele testelor și ale studiilor, indiferent dacă acestea sunt în favoarea sau în defavoarea produsului medicinal veterinar, pentru a permite o evaluare globală obiectivă a raportului risc/beneficii cu privire la produsul medicinal veterinar în cauză.

☐**1.**Rezultatele testelor preclinice

☐**1.1.**Ori de câte ori este posibil, sunt furnizate date privind rezultatele:

a)testelor care demonstrează acțiunile farmacologice;

b)testelor care demonstrează mecanismele farmacodinamice care stau la baza efectului terapeutic;

c)testelor care demonstrează profilul farmacocinetic principal;

d)testelor care demonstrează siguranța animalului țintă;

e)testelor de investigare a rezistenței.

☐**1.2.**Dacă pe parcursul testelor survin rezultate neașteptate, acestea trebuie prezentate pe larg. În plus, în toate testele preclinice trebuie furnizate următoarele informații:

a)un rezumat;

b) un protocol experimental detaliat care cuprinde o descriere a metodelor, a aparatului și a materialelor utilizate, detalii cu privire la specia, vârsta, greutatea, sexul, numărul, rasa sau specia animalelor, identificarea animalelor, doza, calea și programul de administrare;

c) o analiză statistică a rezultatelor, dacă este relevantă;

d) o analiză obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar. Omiterea totală sau parțială a oricăreia dintre aceste date trebuie justificată.

2. Rezultatele studiilor clinice

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

2.2. Datele sunt prezentate sub forma următoare:

a) numele, adresa, funcția și calificările investigatorului responsabil;

b) locul și data tratamentului; numele și adresa proprietarului animalelor;

c) detalii privind protocolul de studiu clinic, care cuprinde o descriere a metodelor utilizate, inclusiv a metodelor aleatorii, detalii privind, de exemplu, calea de administrare, modul de administrare, doza, identificarea animalelor care au făcut obiectul studiului, specia, rasa, vârsta, greutatea, sexul, starea fiziologică;

d) metoda de creștere și hrănire a animalelor, precizându-se compoziția hranei acestora și natura și cantitatea tuturor aditivilor din hrana animalelor;

e) un studiu de caz cât mai complet posibil, care să includă apariția și evoluția eventualelor boli intercurente;

f) diagnosticul și mijloacele utilizate pentru stabilirea acestuia;

g) semnele clinice, dacă este posibil, în funcție de criterii convenționale;

h) identificarea precisă a formulei produsului medicinal veterinar utilizat în cadrul studiului clinic și rezultatele testelor fizico-chimice pentru loturile relevante;

i) dozajul produsului medicinal veterinar, metoda, calea și frecvența de administrare și, după caz, precauțiile care trebuie urmate pe parcursul administrării, durata injectiei etc.;

j) durata tratamentului și a perioadei de observație ulterioară;

k) toate detaliile privind alte produse medicinale veterinare care au fost administrate în perioada examinării fie înainte, fie simultan cu produsul testat și, în acest ultim caz, detalii privind eventualele interacțiuni observate;

l) toate rezultatele studiilor clinice, descrise în totalitate pe baza criteriilor de eficacitate și a punctelor de control specificate în protocolul studiului clinic și incluzând rezultatele analizelor statistice, dacă acest lucru este adecvat;

m) toate datele legate de orice efecte neintenționate, indiferent dacă sunt vătămătoare sau nu, și de măsurile luate în consecință; dacă este posibil, se studiază legătura cauză-efect;

n) efectul asupra randamentului animalelor, dacă acest lucru este relevant;

o) efectele asupra calității alimentelor obținute de la animalele tratate, mai ales în cazul produselor medicinale veterinare destinate utilizării în scopul optimizării randamentului;

p) câte o concluzie privind siguranța și eficacitatea pentru fiecare caz în parte sau o concluzie rezumativă privind frecvența sau alte variabile adecvate, în

cazul tratamentelor colective specifice; omiterea unuia sau mai multora dintre elementele menționate la lit. a)-p) trebuie justificată.

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

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

a) numărul de animale de control și de animale tratate în cadrul testului, fie individual, fie colectiv, cu o clasificare în funcție de specie, rasă, vârstă și sex;

b) numărul animalelor retrase prematur din studiu și motivele acestei retrageri;

☐ **c)** în cazul animalelor de control, dacă acestea:

(i) nu au primit niciun tratament; sau

(ii) le-a fost administrat placebo; sau

(iii) le-a fost administrat un alt produs medicinal veterinar autorizat în Comunitate cu aceleași indicații de utilizare la aceeași specie țintă de animale; sau

(iv) le-a fost administrată aceeași substanță activă cu cea care face obiectul studiului, sub o altă formulă sau pe o altă cale de administrare;

d) frecvența reacțiilor adverse observate;

e) observații referitoare la efectul asupra randamentului animalelor, după caz;

f) detalii privind animalele care au făcut obiectul testului și care pot fi supuse unui risc mai ridicat din cauza vârstei, a modului de creștere sau alimentare sau a scopului pentru care sunt crescute sau a căror stare fiziologică sau patologică necesită o atenție specială;

g) o evaluare statistică a rezultatelor.

2.5. În final, investigatorul formulează concluzii generale privind eficacitatea și siguranța produsului medicinal veterinar în cadrul condițiilor de utilizare propuse și, în mod special, precizează orice informații referitoare la indicații și contraindicații, dozaj și durata medie a tratamentului și, după caz, la eventualele interacțiuni observate cu alte produse medicinale veterinare sau aditivi din hrana animalelor, precum și orice precauții speciale care trebuie luate în timpul tratamentului, precum și simptomele clinice ale supradozării, atunci când acestea sunt observate.

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

☐ **TITLUL II: CERINȚE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE IMUNOLOGICE**

Fără a aduce atingere cerințelor specifice prevăzute de legislația comunitară pentru combaterea și eradicarea anumitor boli infecțioase ale animalelor, următoarele cerințe se aplică produselor medicinale veterinare imunologice, cu excepția cazurilor în care produsele medicinale respective sunt destinate utilizării la anumite specii de animale sau conform anumitor indicații specifice definite la titlul III și în ghidurile relevante.

PARTEA I: REZUMATUL DOSARULUI

(A) INFORMAȚII ADMINISTRATIVE

1. Produsul medicinal veterinar imunologic care constituie obiectul cererii se identifică prin denumirea acestuia și denumirea substanțelor active, împreună cu activitatea biologică, potența sau titrul, forma farmaceutică, calea și, după caz, metoda de administrare și o descriere a prezentării comerciale finale a produsului medicinal, inclusiv prin ambalaj, etichetă și prospectul însoțitor. Diluanții pot fi ambalați împreună cu flacoanele de vaccin sau separat.

2. Informațiile referitoare la diluanții care sunt necesari pentru prepararea vaccinului final sunt incluse în dosar. Un produs medicinal veterinar imunologic este considerat drept un singur produs medicinal chiar și în cazul în care sunt necesari mai mulți diluanți pentru obținerea unor diferite preparate pe baza produsului finit, care pot fi administrate pe căi diferite sau prin metode diferite.

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

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

5. La informațiile administrative se anexează copii ale documentelor care atestă că fabricantul este autorizat să producă produse medicinale veterinare imunologice, așa cum este prevăzut la art. 47 din norma sanitară veterinară. În plus, se furnizează o listă a organismelor implicate în spațiul de producție.

6. Solicitantul furnizează o listă a țărilor în care a fost obținută o autorizație și o listă a țărilor în care a fost transmisă o cerere sau în care a fost refuzată cererea.

(B) REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI MEDICINAL, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL ÎNSOȚITOR

1. Solicitantul propune un rezumat al caracteristicilor produsului medicinal, în conformitate cu art. 18 din norma sanitară veterinară.

2. Se prezintă o propunere de text pentru eticheta de pe ambalajul primar și cea de pe ambalajul secundar, în conformitate cu titlul V din norma sanitară veterinară, împreună cu un prospect însoțitor, în cazul în care acesta este cerut în temeiul art. 65 din norma sanitară veterinară. În plus, solicitantul furnizează una sau mai multe mostre sau machete ale prezentărilor finale ale produsului medicinal veterinar, în cel puțin una dintre limbile oficiale ale Uniunii Europene; macheta poate fi furnizată în alb și negru și pe suport electronic, în cazul în care a fost obținut în acest sens acordul prealabil din partea autorității competente.

(C) REZUMATUL DETALIAT ȘI REZUMATUL ASPECTELOR CRITICE

1. Fiecare rezumat detaliat sau rezumat al aspectelor critice menționate la art. 12 alin. (6) din norma sanitară veterinară se redactează prin prisma cunoștințelor științifice disponibile la momentul depunerii cererii. Aceste rezumate conțin o evaluare a diverselor teste și studii efectuate, care

constituie dosarul autorizației de comercializare și se referă la toate aspectele relevante pentru evaluarea calității, a siguranței și a eficacității produsului medicinal veterinar imunologic. Acestea prezintă detalii privind rezultatele testelor și ale studiilor incluse la dosar, precum și trimiteri bibliografice precise.

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

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

PARTEA II: INFORMAȚII CHIMICE, FARMACEUTICE ȘI BIOLOGICE/MICROBIOLOGICE (CALITATE)

Toate metodele de testare vor îndeplini criteriile necesare pentru analiza și controlul calității materiilor prime și ale produsului finit și vor fi validate. Se prezintă rezultatele studiilor de validare. Se descrie detaliat orice aparat sau echipament special care se poate utiliza și, dacă este posibil, se prezintă și o schemă a acestuia. Se prezintă formulele reactivilor de laborator, după caz, pentru fiecare metodă de fabricație.

Pentru metodele de testare incluse în Farmacopeea europeană sau în farmacopeea unui stat membru al Uniunii Europene, descrierea mai sus menționată se poate înlocui printr-o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză. În cazul în care sunt disponibile, se utilizează materialele de referință chimice și biologice din Farmacopeea europeană. În cazul în care sunt utilizate alte materiale și standarde de referință, acestea se identifică și se descriu detaliat.

(A) DATE CALITATIVE ȘI CANTITATIVE ALE CONSTITUENȚILOR

1. Date calitative.

Datele calitative ale tuturor constituenților produsului medicinal veterinar imunologic reprezintă descrierea următoarelor:

a) substanțele active;

b) constituenții adjuvanților;

c) constituenții excipienților, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv conservanții, stabilizatorii, emulgatorii, coloranții, substanțele aromatizante, substanțele aromatice, marcatorii etc.;

d) constituenții formei farmaceutice administrate animalelor.

La aceste date se adaugă orice alte date relevante referitoare la recipient și, după caz, la modul de închidere a acestuia, împreună cu detalii privind dispozitivele cu ajutorul cărora se utilizează sau se administrează produsele medicinale veterinare imunologice și care se livrează împreună cu produsul. În cazul în care dispozitivul nu se livrează împreună cu produsul medicinal veterinar imunologic, se furnizează informații relevante privind dispozitivul, în cazul în care acestea sunt necesare în vederea evaluării produsului medicinal veterinar.

2. Terminologie uzuală.

Terminologia uzuală care trebuie folosită la descrierea constituenților produselor medicinale veterinare imunologice reprezintă, fără a aduce atingere prevederilor art. 12 alin. (5) lit. c) din norma sanitară veterinară:

a) pentru substanțele care apar în Farmacopeea europeană sau, dacă nu, în farmacopeea unuia dintre statele membre ale Uniunii Europene, titlul principal al monografiei în cauză, cu trimitere la farmacopeea respectivă;

b) pentru alte substanțe, denumirea internațională nebrevetată recomandată de Organizația Mondială a Sănătății, la care se poate adăuga altă denumire nebrevetată sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă; substanțele care nu au o denumire internațională nebrevetată sau o denumire științifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare a acestora și a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, orice alte detalii relevante;

c) pentru coloranți, desemnarea prin codul "E", care le este atribuit în Norma sanitară veterinară, aprobată prin Ordinul ministrului agriculturii, pădurilor, apelor și mediului nr. 728/2003.

3. Date cantitative

3.1. Pentru a furniza datele cantitative privind substanțele active ale unui produs medicinal veterinar imunologic, este necesar să se specifice, ori de câte ori este posibil, numărul organismelor, conținutul de proteina specifică, masa, numărul de unități internaționale sau de unități de activitate biologică, fie pe unitate de doză, fie pe volum, și luându-se în considerare adjuvantul și constituenții excipienților, masa sau volumul fiecăruia dintre aceștia, avându-se în vedere detaliile prevăzute la secțiunea B.

3.2. Dacă a fost definită o unitate internațională de activitate biologică, aceasta va fi utilizată.

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

4. Prepararea produsului medicinal

Se oferă o explicație cu privire la compoziție, componente și recipiente, explicație susținută cu date științifice referitoare la prepararea produsului medicinal. Trebuie să se declare supradozarea la fabricație și să se prezinte justificarea acesteia.

(B) DESCRIEREA METODEI DE FABRICAȚIE

Descrierea metodei de fabricație anexată la cererea de acordare a autorizației de comercializare în temeiul art. 12 alin. (5) lit. d) din norma sanitară veterinară se redactează astfel încât să ofere o descriere corespunzătoare a naturii operațiilor utilizate. În acest sens, descrierea include cel puțin următoarele:

a) diferitele etape de fabricație, inclusiv procedurile de producere a antigenului și de purificare, astfel încât să se poată aprecia reproductibilitatea procedurii de fabricație și riscurile efectelor adverse ale produsului finit, cum ar fi contaminarea microbiologică; se demonstrează validarea etapelor cheie ale procesului de fabricație, precum și validarea procesului de fabricație în ansamblu, prin furnizarea rezultatelor obținute pentru 3 loturi succesive prin utilizarea metodei descrise;

b) pentru fabricația continuă, toate detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității și constanței fiecărui lot de produs finit;

c) o listă a substanțelor și a etapelor adecvate în care acestea au fost utilizate, inclusiv pentru substanțele care nu se pot recupera în cursul fabricației;

d) detalii privind amestecul, cu date cantitative referitoare la toate substanțele utilizate;

e) definirea etapelor din procesul de fabricație în care sunt prelevate probe pentru controalele de pe parcursul fabricației.

(C) PRODUCȚIA ȘI CONTROLUL MATERIILOR PRIME

În sensul prezentei secțiuni, materiile prime reprezintă toate componentele utilizate la producerea produsului medicinal veterinar imunologic. Mediile de cultură care sunt formate din mai multe componente utilizate pentru producția substanței active se consideră a fi o singură materie primă. Cu toate acestea, se prezintă compoziția calitativă și cantitativă a oricărui mediu de cultură în măsura în care autoritățile consideră că aceste informații sunt relevante pentru calitatea produsului finit, precum și eventualele riscuri asociate. În cazul în care sunt utilizate la prepararea acestor medii de cultură materii de origine animală, trebuie specificate specia animalelor respective și țesutul utilizat.

Dosarul include specificațiile, informațiile privind testele care trebuie efectuate pentru controlul calității tuturor loturilor de materii prime și rezultatele pentru un lot din toate componentele utilizate și se transmite în conformitate cu dispozițiile cuprinse mai jos.

1. Materiile prime prezentate în farmacopei

1.1. Monografiile Farmacopeii europene se aplică tuturor materiilor prime care sunt prezentate în aceasta.

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

1.3. Constituenții care îndeplinesc condițiile din Farmacopeea europeană sau din farmacopeea unuia dintre statele membre ale Uniunii Europene pot fi considerați conformi cu art. 12 alin. (5) lit. i) din norma sanitară veterinară. În acest caz, descrierea metodelor de analiză se poate înlocui cu o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.

1.4. Coloranții trebuie să îndeplinească, în toate cazurile, cerințele prevăzute în Norma sanitară veterinară aprobată prin Ordinul ministrul agriculturii, pădurilor, apelor și mediului 728/2003.

1.5. Controalele de rutină efectuate pentru fiecare lot de materii prime trebuie să fie conforme cu declarațiile din cererea de acordare a autorizației de comercializare. În cazul în care se utilizează alte controale decât cele menționate în farmacopee, trebuie furnizate dovezile îndeplinirii de către materiile prime respective a condițiilor de calitate prevăzute în farmacopee.

1.6. În cazurile în care o specificație sau alte dispoziții dintr-o monografie a Farmacopeii europene sau din farmacopeea națională a unui stat membru al Uniunii Europene pot să fie insuficiente pentru asigurarea calității substanței, autoritățile competente pot solicita specificații mai detaliate. Presupusa

insuficiență este raportată autorităților care răspund de farmacopeea în cauză.

1.7.În cazurile în care o materie primă nu este descrisă nici în Farmacopeea europeană, nici în farmacopeea unui stat membru al Uniunii Europene, se poate accepta și conformitatea cu o monografie din farmacopeea unei țări terțe; în aceste cazuri, solicitantul prezintă o copie a monografiei, la care adaugă, în cazul în care este necesar, validarea metodelor de testare conținute în monografie și, după caz, o traducere a acestora.

1.8.În cazul în care sunt utilizate materiile prime de origine animală, acestea sunt conforme cu monografiile relevante, inclusiv cu monografiile generale și cu capitolele generale din Farmacopeea europeană. Testele și controalele efectuate trebuie să corespundă materiilor prime.

1.9.Solicitantul furnizează documentația în vederea demonstrării faptului că materiile prime și procesul de fabricație a produsului medicinal veterinar se conformează cerințelor prevăzute în ghidul privind reducerea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme la animale prin intermediul produselor medicinale de uz uman și veterinar, precum și cerințelor prevăzute în monografia corespunzătoare din Farmacopeea europeană. Certificatele de conformitate emise de Directoratul European pentru Calitatea Produselor Medicinale, împreună cu trimerile la monografia corespunzătoare din Farmacopeea europeană, pot fi utilizate pentru a demonstra conformitatea.

☐**2.**Materiile prime care nu figurează într-o farmacopee

☐**2.1.**Materiile prime de origine biologică.

Descrierea este prezentată sub forma unei monografii.

2.1.1.Oricând este posibil, producția vaccinului trebuie să se bazeze pe existența unui sistem de loturi de tulpini și pe bănci de celule stabilizate. Pentru fabricația produselor medicinale veterinare imunologice care constau în seruri, se indică originea, starea generală a sănătății și starea imunologică a animalelor producătoare și se utilizează amestecuri definite de materiale sursă.

2.1.2.Se face o descriere a originii, inclusiv a regiunii geografice, și a istoricului materiilor prime și se documentează. Pentru materiile prime obținute prin ingineria genetică, aceste informații includ detalii, cum ar fi descrierea celulelor sursă sau a tulpinilor, crearea vectorului de expresie - denumire, origine, funcția repliconului, agentul/agenții de reglare a promotorului și alte elemente de reglare, controlul secvenței de ADN sau ARN efectiv inserate, secvențele oligonucleotidice ale plasmidelor vector din celule, plasmida utilizată pentru cotransfecție, genele adăugate sau eliminate, proprietățile biologice ale structurii finale și ale genelor exprimate, numărul de copii și stabilitatea genetică.

2.1.3.Sistemul de loturi de tulpini, inclusiv băncile de celule și serul brut pentru producția de antiser, este supus testelor de identificare și testelor pentru agenții externi.

☐**2.1.4.**Sunt prezentate informații cu privire la toate substanțele de origine biologică întrebunțate în oricare dintre etapele procesului de producție. Aceste informații includ următoarele:

a) detalii cu privire la sursa materialelor;

b) detalii cu privire la toate procesele de prelucrare, purificare și inactivare aplicate, cu informații privind validarea acestor procese și controalele de pe parcursul producției;

c) detalii privind toate testele de contaminare efectuate pe fiecare lot de substanță.

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

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

2.1.7. Pentru vaccinurile atenuate vii, stabilitatea caracteristicilor de atenuare trebuie să fie demonstrată pe loturile de tulpini.

2.1.8. Se furnizează documentație în vederea demonstrării faptului că sistemul de loturi de tulpini, celulele, loturile de ser și alte materiale provenite de la speciile de animale relevante pentru transmiterea encefalopatiei spongiforme transmisibile se conformează cerințelor prevăzute în ghidul privind reducerea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme la animale prin intermediul produselor medicinale de uz uman și veterinar, precum și cerințelor prevăzute în monografia corespunzătoare din Farmacopeea europeană. Certificatele de conformitate emise de Directoratul European pentru Calitatea Produselor Medicinale, împreună cu trimerile la monografia corespunzătoare din Farmacopeea europeană, pot fi utilizate pentru a demonstra conformitatea.

2.1.9. Dacă este necesar, sunt prezentate probe ale materiilor prime de origine biologică sau ale reagenților utilizați în procedurile de testare, pentru a permite autorității competente să ia măsurile necesare pentru realizarea de teste de control.

2.2. Materiile prime de origine non-biologică. Descrierea este prezentată sub forma unei monografii, cu următoarele date:

a) denumirea materiei prime, care îndeplinește cerințele prevăzute la secțiunea A pct. 2, la care se adaugă orice sinonime comerciale sau științifice;

b) descrierea materiei prime, într-o formă similară celei utilizate în articolele descriptive din Farmacopeea europeană;

c) funcția materiei prime;

d) metodele de identificare;

e) toate precauțiile speciale care ar putea să fie necesare în timpul depozitării materiei prime, dacă este necesar, se indică valabilitatea acesteia.

(D) TESTELE DE CONTROL PE PARCURSUL PROCESULUI DE FABRICAȚIE

1. În dosar se includ date privind controalele care sunt efectuate asupra produselor intermediare în vederea verificării constanței procesului de fabricație și a produsului finit.

2. Pentru vaccinurile inactivate sau detoxificate, inactivarea sau detoxifierea se testează în fiecare etapă a producției, cât mai rapid posibil după

încheierea procesului de inactivare sau detoxifierea și după neutralizare, dacă aceasta are loc, dar înainte a următoarei etape de producție.

☐(E)TESTELE DE CONTROL AL PRODUSULUI FINIT

Pentru toate testele, descrierea tehnicilor de analiză a produsului finit cuprinde detalii suficiente de precise pentru evaluarea calității.

Dosarul include date privind testele de control asupra produsului finit. Dacă există monografiile adecvate, când se utilizează alte proceduri de testare și valori-limită decât cele menționate în monografiile din Farmacopeea europeană sau, în absența acestora, din farmacopeea unui stat membru al Uniunii Europene, trebuie prezentată dovada că produsul finit îndeplinește condițiile de calitate din acea farmacopee, pentru forma farmaceutică în cauză. În cererea de acordare a autorizației de comercializare se prezintă testele care se realizează, în mod obișnuit, pe fiecare lot de produse finite. Se precizează frecvența testelor care nu se realizează pe fiecare lot. Trebuie să se indice valorile-limită pentru eliberare.

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

☐1.Caracteristicile generale ale produsului finit

Testele privind caracteristicile generale se referă, ori de câte ori acestea sunt aplicabile, la verificarea masei medii și a deviațiilor maxime, la teste mecanice, fizice sau chimice, la determinarea caracteristicilor fizice, cum ar fi densitatea, pH-ul, vâscozitatea etc. Pentru fiecare dintre aceste caracteristici și pentru fiecare caz special, solicitantul trebuie să stabilească specificațiile și limitele de încredere adecvate.

☐2.Identificarea substanțelor active

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

☐3.Titrul sau potența lotului

Se efectuează o cuantificare a substanței active pe fiecare lot pentru a demonstra că fiecare prezintă gradul adecvat de potență sau titrul adecvat pentru a asigura eficacitatea și siguranța lotului.

☐4.Identificarea și analiza cantitativă a adjuvanților

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

☐5.Identificarea și analiza componentelor excipienților

În măsura în care este necesar, 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 alte componente ale excipienților susceptibile de a cauza o reacție adversă.

☐6.Teste de siguranță

Pe lângă rezultatele testelor prezentate în conformitate cu partea a III-a a prezentului titlu, trebuie prezentate informații cu privire la testele de siguranță efectuate asupra loturilor. De preferință, aceste teste sunt studii de supradoxare efectuate pe cel puțin una dintre cele mai sensibile specii țintă și cel puțin pe calea recomandată de administrare care prezintă cel mai mare risc. În cazul în care s-a produs un număr suficient de loturi consecutive,

acestea fiind considerate conforme în urma testului, se poate renunța la aplicarea de rutină a testului de siguranță a loturilor, în interesul bunăstării animalelor.

7. Testul de sterilitate și puritate

Se realizează teste adecvate pentru a demonstra absența contaminării cu agenți externi sau alte substanțe, în funcție de natura produsului medicinal veterinar imunologic, de metoda și condițiile de fabricație. În cazul în care pentru fiecare lot se efectuează în mod obișnuit mai puține teste decât numărul prevăzut în Farmacopeea europeană, pentru testele efectuate, conformitatea cu monografia va avea o importanță esențială.

Trebuie furnizate dovezi conform cărora produsul medicinal veterinar imunologic ar îndeplini cerințele în cazul în care ar fi testat în totalitate în conformitate cu monografia.

8. Umiditatea reziduală

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

9. Inactivarea

Pentru vaccinurile inactivate, testul pentru verificarea inactivării se efectuează pe produs în recipientul final al acestuia, cu excepția cazului în care un astfel de test a fost efectuat într-una dintre ultimele etape de fabricație.

(F) CONSTANȚA LOTURILOR

Pentru a asigura o calitate constantă a produsului medicinal de la un lot la altul și pentru a demonstra conformitatea cu specificațiile, se furnizează un protocol complet pentru trei loturi consecutive, prezentând rezultatele tuturor testelor efectuate pe parcursul fabricației și asupra produsului finit.

(G) TESTE DE STABILITATE

1. Datele și documentele care se anexează la cererea de acordare a autorizației de comercializare conform art. 12 alin. (5) lit. f) și i) din norma sanitară veterinară se prezintă în conformitate cu următoarele cerințe:

a) este prezentată o descriere a testelor efectuate pentru a dovedi termenul de valabilitate propus de solicitant; aceste teste reprezintă întotdeauna studii în timp real; ele se realizează pe un număr suficient de loturi obținute în conformitate cu procesul de producție descris și pe produsele medicinale păstrate în recipientul/recipientele final/finale; aceste teste includ teste de stabilitate biologică și fizico-chimică;

b) concluziile conțin rezultatele analizelor, justificând termenul de valabilitate propus în toate condițiile de depozitare propuse;

c) pentru produsele medicinale administrate în hrana animalelor, este necesară și furnizarea de informații cu privire la termenul de valabilitate a produsului medicinal, în diferite etape ale amestecului, când acesta este amestecat în conformitate cu instrucțiunile recomandate;

d) dacă un produs finit trebuie reconstituit înaintea administrării sau dacă este administrat în apa de băut, sunt necesare detalii cu privire la termenul propus de valabilitate a produsului medicinal reconstituit. Sunt prezentate date în sprijinul termenului propus de valabilitate a produsului medicinal reconstituit.

2.Datele privind stabilitatea obținute în cazul produselor medicinale combinate se pot utiliza drept date preliminare pentru produsele medicinale derivate care conțin unul sau mai multe componente identice.

3.Termenul de valabilitate propus trebuie justificat.

4.Se demonstrează eficacitatea oricărui sistem de conservare.

5.Pot fi suficiente informațiile privind eficacitatea conservanților în cazul altor produse medicinale veterinare imunologice similare produse de același fabricant.

(H) ALTE INFORMAȚII

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

PARTEA III: TESTE DE SIGURANȚĂ

(A) INTRODUCERE ȘI CERINȚE GENERALE

1.Testele de siguranță indică potențialele riscuri prezentate de produsul medicinal veterinar imunologic, care ar putea apărea la animale în condițiile propuse de utilizare. Acestea se evaluează în raport cu beneficiile potențiale ale produsului medicinal.

2.În cazul în care produsele medicinale veterinare imunologice constau în organisme vii, mai ales cele transmisibile prin animalele vaccinate, se evaluează riscul potențial pentru animalele nevaccinate din aceeași specie sau din oricare altă specie potențial expusă.

3.Studiile de siguranță se realizează pe specia țintă. Doza care trebuie utilizată reprezintă cantitatea de produs medicinal recomandată pentru utilizare, iar lotul utilizat pentru testul de siguranță este selectat dintre loturile produse în conformitate cu procesul de fabricație descris în partea a doua a cererii.

4.În cazul produselor medicinale veterinare imunologice care conțin un organism viu, doza care trebuie utilizată în testele de laborator descrise în secțiunile B pct. 1 și B pct. 2 reprezintă cantitatea de produs medicinal care conține titrul maxim. În cazul în care este necesar, concentrația necesară a antigenului poate fi ajustată pentru a obține doză cerută. Pentru vaccinurile inactivate, doza care trebuie utilizată reprezintă cantitatea recomandată pentru utilizare având un conținut maxim de antigen; orice utilizare a unei doze diferite trebuie să fie justificată.

5.Documentația privind siguranța se utilizează pentru evaluarea riscurilor care ar putea rezulta în urma expunerii oamenilor la produsul medicinal veterinar, de exemplu în timpul administrării acestuia la animale.

(B) TESTELE DE LABORATOR

1. Siguranța administrării unei singure doze

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

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

1.3. Acest studiu poate face parte din studiul privind dozele repetate prevăzut la pct. 3 sau poate fi omis în cazul în care pe parcursul studiului privind supradozarea prevăzut la pct. 2 nu au fost constatate semne de reacții sistemice sau locale.

2. Siguranța unei singure administrări a unei supradoze

2.1. Numai produsele medicinale veterinare imunologice vii necesită efectuarea testului privind supradozarea.

2.2. Categoriilor celor mai sensibile de animale din speciile țintă li se administrează, pe fiecare dintre căile de administrare recomandate, o supradoză din produsul medicinal veterinar imunologic, cu excepția cazului în care se justifică selectarea celei mai sensibile dintre mai multe căi de administrare asemănătoare. În cazul produselor medicinale veterinare imunologice administrate prin injectare, dozele și căile de administrare se aleg avându-se în vedere volumul maxim care poate fi administrat în oricare dintre zonele de injectare. Animalele sunt ținute sub observație și examinate timp de cel puțin 14 zile după administrare, în vederea studierii semnelor de reacții sistemice și locale. Se înregistrează alte criterii, precum temperatura rectală și măsurători privind randamentul.

2.3. După caz, aceste studii includ examinări detaliate postmortem, macroscopice și microscopice, ale zonei unde a fost efectuată injecția, în cazul în care aceste examinări nu au fost efectuate conform pct. 1.

3. Siguranța administrării repetate a unei doze

3.1. În cazul produselor medicinale veterinare imunologice care trebuie administrate de mai multe ori în cadrul unui regim de vaccinare de bază, este necesară efectuarea unui studiu privind administrarea repetată a unei singure doze pentru a detecta eventualele efecte adverse pe care aceasta le-ar putea avea. Aceste teste se efectuează pe cele mai sensibile categorii ale speciei țintă, precum anumite rase sau grupe de vârstă, pe fiecare cale recomandată de administrare.

3.2. Animalele sunt ținute sub observație și examinate cel puțin 14 zile după ultima administrare, în vederea studierii semnelor de reacții sistemice și locale. Se înregistrează alte criterii obiective, precum temperatura rectală și măsurători privind randamentul.

4. Studiul funcției reproductive

Un studiu al funcției reproductive este luat în considerare dacă datele sugerează că materia primă din care este preparat produsul ar putea reprezenta un posibil factor de risc. Funcția reproductivă a masculilor și a femelelor negestante și gestante se studiază la doza recomandată și pe calea cea mai sensibilă de administrare. În plus, se studiază efectele nocive asupra descendenților, precum și efectele teratogene și avortive. Aceste studii pot face parte din studiile privind siguranța prevăzute la pct. 1, 2 și 3 sau din studiile efectuate pe teren prevăzute la secțiunea C.

5. Examinarea funcțiilor imunologice

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

6. Cerințe speciale pentru vaccinurile vii

6.1. Răspândirea tulpinii vaccinale

Se studiază răspândirea tulpinii vaccinale de la animalele țintă vaccinate la cele nevaccinate, utilizându-se calea de administrare recomandată, care este cea mai susceptibilă să cauzeze această răspândire. În plus, ar putea fi necesară studierea răspândirii la specii de animale altele decât cele țintă care ar putea fi extrem de sensibile la tulpina unui vaccin viu.

6.2. Diseminarea în animalul vaccinat

Pentru detectarea prezenței microorganismului, se testează, după caz, fecalele, urina, laptele, ouăle, secrețiile orale, nazale și alte secreții. Pe lângă aceasta, ar putea fi necesare studii cu privire la diseminarea tulpinii vaccinale în organism, acordându-se atenție deosebită zonelor de predilecție pentru replicarea microorganismului. În cazul vaccinurilor vii pentru zoonoze, în sensul Normei sanitare veterinare referitoare la monitorizarea zoonozelor și agenților zoonotici aprobată prin Ordinul președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. 34/2006, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 199 din 2 februarie 2006, cu modificările și completările ulterioare ce transpune Directiva Parlamentului European și a Consiliului 2003/99/CE, care trebuie utilizate la animalele din care se produc alimente, aceste studii trebuie să țină cont îndeosebi de persistența microorganismului la locul de inoculare.

6.3. Reversia la virulență a vaccinurilor atenuate

Reversia la virulență se cercetează pe tulpina matcă. În cazul în care tulpina matcă nu este disponibilă într-o cantitate suficientă, se examinează tulpina de pasaj care este cea mai apropiată de tulpina matcă utilizată pentru producție. Utilizarea unei alte opțiuni de pasaj trebuie justificată. Vaccinarea inițială se efectuează utilizându-se calea de administrare cea mai susceptibilă de a produce reversia la virulență. Pasajele în serie se efectuează la animalele țintă prin intermediul a cinci grupuri de animale, cu excepția cazului în care se justifică efectuarea mai multor pasaje sau în care microorganismul dispare mai devreme de la animalele testate. În cazul în care nu este constatată o replicare adecvată a microorganismului, se efectuează cât de multe pasaje posibile la specia/speciile țintă.

6.4. Proprietățile biologice ale tulpinii vaccinale

Ar putea fi necesare alte teste, pentru a determina cu cea mai mare precizie posibilă proprietățile biologice intrinsece ale tulpinii vaccinale, precum neurotropismul.

6.5. Recombinarea sau rearanjarea genomică a tulpinilor

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

7. Siguranța utilizatorului

Această secțiune cuprinde o analiză a efectelor constatate în secțiunile anterioare, care asociază efectele respective la tipul și amploarea expunerii umane la produsul medicinal, în vederea formulării unor avertismente adecvate adresate utilizatorilor și a altor măsuri de gestionare a riscurilor.

8. Studiul reziduurilor

Pentru produsele medicinale veterinare imunologice, în mod normal, nu este necesar să se realizeze studii ale reziduurilor.

Cu toate acestea, dacă în fabricația produselor medicinale veterinare imunologice sunt utilizați adjuvanți și/sau conservanți, trebuie luată în considerare posibilitatea ca unele reziduuri să rămână în alimente. Dacă este necesar, se studiază efectele acestor reziduuri. Se face o propunere pentru o perioadă de așteptare, iar caracterul adecvat al acesteia se analizează în relație cu toate studiile referitoare la reziduuri care au fost efectuate.

9. Interacțiuni

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

(C) STUDII EFECTUATE PE TEREN

Cu excepția cazului în care se prezintă o justificare, rezultatele studiilor de laborator sunt sprijinite cu date obținute în urma studiilor efectuate pe teren, fiind utilizate loturi în conformitate cu procesul de fabricație descris în cererea de acordare a autorizației de comercializare. Atât siguranța, cât și eficacitatea se pot examina în cadrul aceluiași studii efectuate pe teren.

(D) EVALUAREA RISCULUI DE MEDIU

1. Obiectivul evaluării riscului de mediu îl reprezintă evaluarea potențialelor efecte vătămătoare pe care utilizarea produsului medicinal le-ar putea avea asupra mediului, precum și identificarea eventualelor măsuri de precauție care ar putea fi necesare pentru a reduce aceste riscuri.

2. Evaluarea prevăzută la pct. 1 se desfășoară în mod normal în două etape. Prima etapă a evaluării se efectuează întotdeauna. Detaliile privind evaluarea se furnizează în conformitate cu ghidurile specifice. Evaluarea indică expunerea potențială a mediului la produsul medicinal, precum și nivelul de risc asociat unei asemenea expuneri, luând în considerare, în special, următoarele elemente:

a) specia/speciile de animale țintă și utilizările propuse;

b) metoda de administrare, în special măsura în care se preconizează că produsul medicinal va pătrunde direct în mediul înconjurător;

c) posibila excreție de către animalele tratate a produsului medicinal și a substanțelor active ale acestuia în mediu și persistența acestora în excremente;

d) eliminarea produselor medicinale neutilizate sau a deșeurilor produselor medicinale.

3. În cazul tulpinilor vaccinale vii cu potențial zoonotic, se evaluează riscul pe care îl prezintă pentru oameni.

4. În cazul în care concluziile primei etape indică expunerea potențială a mediului la produsul medicinal, solicitantul procedează la a doua etapă și evaluează riscurile potențiale pe care produsul medicinal veterinar le poate prezenta pentru mediul înconjurător. Dacă este necesar, se realizează studii suplimentare privind impactul produsului medicinal asupra mediului, în sol, apă, aer, sisteme acvatice și organisme, altele decât cele țintă.

▣(E)EVALUAREA NECESARĂ ÎN CAZUL PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE CARE CONȚIN SAU CONSTAU ÎN ORGANISME MODIFICATE GENETIC

În cazul produselor medicinale veterinare care conțin sau constau în organisme modificate genetic, cererea este însoțită de documentele solicitate în temeiul art. 2 și ale Capitolului III din Ordonanța de urgență a Guvernului nr. [43/2007](#), cu modificările și completările ulterioare.

▣PARTEA IV: TESTE DE EFICACITATE

▣CAPITOLUL I:

▣1.Principii generale

Obiectivul studiilor descrise în această parte este acela de a demonstra sau confirma eficacitatea produsului medicinal veterinar imunologic. Toate revendicările prezentate de solicitant cu privire la proprietățile, efectele și utilizarea produsului medicinal trebuie susținute pe deplin de rezultatele studiilor specifice cuprinse în cererea de acordare a autorizației de comercializare.

▣2.Realizarea studiilor

2.1.Toate studiile de eficacitate se realizează în conformitate cu un protocol de studiu detaliat, verificat în amănunțime, care se înregistrează în scris înaintea începerii studiului. Bunăstarea animalelor implicate în aceste studii face obiectul supravegherii veterinare și este luată pe deplin în considerare la elaborarea tuturor protoalelor de studiu, pe întreg parcursul desfășurării acestora.

2.2.Sunt necesare proceduri scrise prestabilite și sistematizate pentru organizarea, efectuarea, colectarea datelor, documentarea și verificarea studiilor de eficacitate.

2.3.Studiile efectuate pe teren se desfășoară în conformitate cu principiile buneii practici clinice, cu excepția cazului în care sunt furnizate justificări de a proceda într-un alt mod.

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

2.5.Exceptând cazurile în care studiul efectuat pe teren se realizează după metoda oarbă, prevederile din art. 59, 60 și 61 din norma sanitară veterinară se aplică, prin analogie, etichetării formulelor destinate utilizării în studiile veterinare efectuate pe teren. În toate cazurile, pe etichetă figurează, proeminent și care nu se poate șterge, mențiunea "numai pentru uz în studii veterinare efectuate pe teren".

▣CAPITOLUL II:

▣(A)Cerințe generale

1.Alegerea antigenelor sau a tulpinilor vaccinale trebuie justificată pe baza datelor epizootologice.

2. Studiile de eficacitate efectuate în laborator sunt controlate, incluzând-se animale de control netratate, cu excepția cazului în care se demonstrează că acest lucru nu se justifică din motive de bunăstare a animalelor și că eficacitatea se poate dovedi prin alte metode.

2.1. În general, aceste studii de laborator sunt sprijinite cu datele obținute în condiții practice, de teren, incluzând animale de control netratate.

2.2. Toate studiile sunt descrise în detalii suficient de precise, astfel încât să poată fi reproduse în studiile controlate, realizate la cererea autorităților competente. Investigatorul demonstrează validitatea tuturor tehnicilor utilizate.

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

3. Eficacitatea unui produs medicinal veterinar imunologic se demonstrează pentru fiecare categorie din speciile de animale țintă cărora le este recomandat vaccinul, pe fiecare dintre căile de administrare recomandate și utilizându-se programul propus de administrare. Se evaluează în mod adecvat, dacă este necesar, influența asupra eficacității vaccinului a anticorpilor dobândiți pasiv și derivați pe linie maternă. Cu excepția cazului în care se furnizează o justificare în sens contrar, începutul și durata imunității se stabilesc și se susțin cu datele obținute în cadrul studiilor.

4. Se demonstrează eficacitatea fiecăreia dintre componentele produselor medicinale veterinare imunologice multivalente și combinate. În cazul în care se recomandă ca produsul să fie administrat în combinație cu un alt produs medicinal veterinar sau simultan cu acesta, se demonstrează că produsele medicinale respective sunt compatibile.

5. Ori de câte ori un produs medicinal face parte dintr-un program de vaccinare recomandat de solicitant, se demonstrează efectul după prima vaccinare, rapel sau contribuția produsului medicinal veterinar imunologic la eficacitatea întregului program.

6. Doza care trebuie utilizată reprezintă cantitatea de produs medicinal recomandată pentru utilizare, iar lotul utilizat pentru testul de eficacitate este selectat dintr-un lot/din loturi produs/produse în conformitate cu procesul de fabricație descris în partea a doua a cererii.

7. În cazul în care în rezumatul caracteristicilor produsului medicinal figurează o declarație de compatibilitate cu alte produse medicinale veterinare imunologice, se examinează eficacitatea asocierii cu acestea. Se descriu toate interacțiunile cunoscute cu orice alte produse medicinale veterinare. Utilizarea concomitentă sau simultană poate fi acceptată în cazul în care acest tip de utilizare este susținut de studii adecvate.

8. Pentru produsele medicinale veterinare imunologice pentru diagnostic administrate animalelor, solicitantul indică modul în care trebuie interpretate reacțiile la produs.

9. Pentru vaccinurile destinate diferențierii între animalele vaccinate și cele infectate (vaccinuri marker), în cazul în care afirmația de eficacitate se bazează pe teste de diagnostic in vitro, se furnizează suficiente date privind testele de diagnostic pentru a permite evaluarea adecvată a afirmațiilor privind proprietățile markerului.

(B) Studiile de laborator

1.În principiu, eficacitatea se demonstrează în condiții de laborator bine controlate, efectuându-se o infecție de control după administrarea produsului medicinal veterinar imunologic la animalul țintă, în condițiile recomandate de utilizare. În măsura posibilităților, condițiile în care este efectuată infecția de control reproduc condițiile naturale ale infectării. Se furnizează detalii privind tulpina utilizată pentru infecția de control, precum și privind relevanța acesteia. În cazul vaccinurilor vii, se utilizează loturile care conțin titrul sau potența minimă, cu excepția cazului în care se justifică o utilizare diferită. În cazul altor produse medicinale, se utilizează loturile care au conținutul activ minim, cu excepția cazului în care se justifică o utilizare diferită.

2.Dacă este posibil, se specifică și se documentează mecanismul imunitar (mediat celular/umoral, clase locale/generale de imunoglobulină) declanșat după administrarea produsului medicinal veterinar imunologic la animalele țintă, pe calea recomandată de administrare.

☐**(C)** Studiile efectuate pe teren

1.Cu excepția cazului în care se oferă o justificare în sens contrar, rezultatele studiilor de laborator sunt sprijinite cu date obținute în urma studiilor efectuate pe teren, fiind utilizate loturi reprezentative pentru procesul de fabricație descris în cererea de acordare a autorizației de comercializare. Atât siguranța, cât și eficacitatea se pot examina în cadrul aceluiași studiu efectuat pe teren.

2.Dacă studiile de laborator nu pot dovedi eficacitatea, poate fi acceptată realizarea exclusiv a studiilor efectuate pe teren.

☐**PARTEA V: DATE ȘI DOCUMENTE**

☐**(A)** INTRODUCERE

Dosarul privind studiile de siguranță și eficacitate include o introducere în care este definit subiectul și sunt indicate testele care au fost efectuate conform părților III și IV, precum și un rezumat, cu trimiteri detaliate la literatura de specialitate. Acest rezumat cuprinde o discuție obiectivă a tuturor rezultatelor obținute și conduc la formularea unei concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar imunologic. Omiterea oricăror dintre testele sau studiile menționate trebuie indicată și discutată.

☐**(B)** STUDII DE LABORATOR

Pentru toate studiile se prezintă următoarele:

a) un rezumat;

b) numele instituției care a efectuat studiile;

c) 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 din 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;

d) pentru animalele de control, dacă acestea au primit placebo sau nu au primit niciun tratament;

e) pentru animalele tratate dacă acestora le-a fost administrat produsul testat sau un alt produs medicinal autorizat în Comunitatea Europeană;

f) toate observațiile generale și individuale și rezultatele obținute, cu abateri medii și abateri standard, indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nefavorabile. Datele se descriu suficient de detaliat, pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor. Datele primare sunt prezentate sub formă de tabel. Pentru explicații și ilustrare, rezultatele pot fi însoțite de reproduceri ale înregistrărilor, fotomicrografii etc.;

g) natura, frecvența și durata reacțiilor adverse observate;

h) numărul animalelor retrase prematur din studii și motivele acestei retrageri;

i) o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare, precum și variabilitatea datelor;

j) apariția și evoluția eventualelor boli intercurrente;

k) toate detaliile privind produsele medicinale veterinare, altele decât cele care fac obiectul studiului, a căror administrare a fost necesară pe parcursul studiului;

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

(C) STUDII EFECTUATE PE TEREN

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

a) un rezumat;

b) numele, adresa, funcția și calificările investigatorului responsabil;

c) locul și data administrării, codul de identificare care poate fi asociat numelui și adresei proprietarului animalului/animalelor;

d) detalii privind protocolul de studiu, care cuprinde o descriere a metodelor, a aparaturii și a materialelor utilizate, detalii privind, de exemplu, calea de administrare, programul de administrare, doza, categoriile de animale, durata observării, răspunsul serologic și alte investigații efectuate pe animale după administrare;

e) pentru animalele de control, dacă acestea au primit placebo sau nu au primit niciun tratament;

f) identificarea colectivă sau individuală, după caz, a animalelor tratate și de control, în funcție de specie, rasă sau categorie, vârstă, greutate, sex și stare fiziologică;

g) o scurtă descriere a metodei de creștere și hrănire, precizându-se natura și cantitatea tuturor aditivilor din hrana animalelor;

h) toate informațiile referitoare la observații, performanță și rezultate, cu abateri medii și abateri standard; când se realizează teste și măsurători pe animale separate, se indică date individuale;

i) toate observațiile și rezultatele studiilor, indiferent dacă sunt favorabile sau nefavorabile, indicându-se integral observațiile și rezultatele testelor obiective de activitate necesare pentru evaluarea produsului medicinal; trebuie specificate metodele utilizate, iar semnificația eventualelor discrepanțe dintre rezultate trebuie explicată;

- j)** efectul asupra randamentului animalelor;
- k)** numărul animalelor retrase prematur din studii și motivele acestei retrageri;
- l)** natura, frecvența și durata reacțiilor adverse observate;
- m)** apariția și evoluția eventualelor boli intercurrente;
- n)** toate detaliile privind produsele medicinale veterinare, altele decât produsul care face obiectul studiului, care au fost administrate înaintea efectuării testului privind produsul medicinal veterinar, fie pe parcursul perioadei de observare; detalii privind interacțiunile observate;
- o)** o analiză obiectivă a rezultatelor obținute, care să permită formularea de concluzii cu privire la siguranța și eficacitatea produsului medicinal.

PARTEA VI: TRIMITERI BIBLIOGRAFICE

Trimiterile bibliografice citate în rezumatul menționat în partea I trebuie prezentate detaliat și trebuie furnizate copii ale acestora.

TITLUL III: CERINȚE PRIVIND ANUMITE CERERI DE ACORDARE A AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

1. Produse medicinale veterinare generice

1.1. Cererile transmise în baza art. 13 din norma sanitară veterinară conțin datele menționate în părțile I și II ale titlului I împreună cu o evaluare a riscului de mediu și date care să demonstreze că produsul medicinal veterinar are același conținut calitativ și cantitativ de substanțe active și aceeași formă farmaceutică precum produsul medicinal de referință, precum și date care să demonstreze bioechivalența cu produsul medicinal de referință. În cazul în care produsul medicinal veterinar de referință este un produs medicinal veterinar biologic/imunologic, se îndeplinesc cerințele prevăzute la pct. 2 pentru produse medicinale veterinare imunologice.

1.2. Pentru produsele medicinale veterinare generice, rezumatul detaliat și rezumatul aspectelor critice privind siguranța și eficacitatea se axează, în special, pe următoarele elemente:

- a)** motivele pentru care se invocă similaritatea esențială;
- b)** un sumar al impurităților prezente în loturile de substanță/substanțe activă/active, precum și al impurităților din produsul finit și, după caz, al produselor de descompunere rezultate în timpul depozitării, alături de o evaluare a acestor impurități;
- c)** o evaluare a studiilor de bioechivalență sau o justificare a motivului pentru care nu au fost efectuate studii, împreună cu trimiteri la ghidurile specifice;
- d)** după caz, solicitantul furnizează date suplimentare care să demonstreze echivalența proprietăților de siguranță și eficacitate ale diferitelor săruri, esterii sau derivați ale/ai unei substanțe active autorizate. Datele respective includ dovezi conform cărora nu există schimbări ale proprietăților farmacocinetice sau farmacodinamice cu aceeași fracțiune terapeutică și/sau modificări ale toxicității, care ar putea influența profilul de siguranță/eficacitate.

1.3. Fiecare afirmație din rezumatul caracteristicilor produsului medicinal care nu se cunoaște sau nu se poate deduce din proprietățile produsului medicinal și/sau ale grupului terapeutic al acestuia ar trebui să fie analizată în

expunerile detaliate/rezumatele non-clinice/clinice și coroborată cu literatura de specialitate publicată și/sau cu studii suplimentare.

1.4. Pentru produsele medicinale veterinare generice destinate administrării intramusculare, subcutanate sau transdermale, se furnizează următoarele date suplimentare:

a) dovezi prin care să se demonstreze o reducere echivalentă sau diferită a reziduurilor la locul de administrare, care poate fi sprijinită cu studii adecvate privind reducerea reziduurilor;

b) dovezi prin care să se demonstreze toleranța animalelor țintă la locul de administrare, care poate fi sprijinită cu studii adecvate privind toleranța animalelor țintă.

2. Produse medicinale veterinare biologice/imunologice similare

2.1. În conformitate cu prevederile art. 13 alin. (7) din norma sanitară veterinară în cazul în care un produs medicinal veterinar biologic/imunologic care este similar unui produs medicinal veterinar biologic/imunologic de referință nu îndeplinește condițiile prevăzute în definiția produsului medicinal generic, informațiile care trebuie transmise nu se limitează la cele conținute de părțile I și II ale titlului I - date farmaceutice, chimice și biologice, fiind necesară suplimentarea acestora cu date privind bioechivalența și biodisponibilitatea. În astfel de cazuri se furnizează date suplimentare, în special privind siguranța și eficacitatea produsului medicinal.

2.2. Tipul și cantitatea datelor suplimentare, respectiv a datelor toxicologice, a altor studii de siguranță și a studiilor clinice corespunzătoare, se stabilesc de la caz la caz, în conformitate cu ghidurile științifice relevante.

2.3. Datorită diversității produselor medicinale veterinare biologice/imunologice, autoritatea competentă stabilește necesitatea studiilor prevăzute în părțile III și IV, luând în considerare caracteristicile specifice ale fiecărui produs medicinal veterinar biologic/imunologic, în parte.

2.4. Principiile generale care trebuie să fie aplicate sunt stabilite în cadrul unor ghiduri adoptate de Agenția Europeană pentru Medicamente - EMEA, luând în considerare caracteristicile produsului medicinal veterinar biologic/imunologic în cauză. În cazul în care produsul medicinal veterinar biologic/imunologic de referință are mai mult de o singură indicație, eficacitatea și siguranța produsului medicinal veterinar biologic/imunologic a cărui similaritate se invocă trebuie justificată sau, în cazul în care este necesar, demonstrată separat pentru fiecare dintre indicațiile invocate.

3. Uz veterinar bine stabilit

Pentru produsele medicinale veterinare ale căror substanțe active au un uz veterinar bine stabilit, în conformitate cu art. 14 din norma sanitară veterinară cu o eficacitate cunoscută și un grad acceptabil de siguranță, se aplică normele specifice prezentate în continuare. Solicitantul prezintă părțile I și II descrise în titlul I. Pentru părțile III și IV descrise în titlul I, se abordează, printr-o bibliografie științifică detaliată, toate aspectele privind siguranța și eficacitatea. Pentru a demonstra uzul veterinar bine stabilit, se aplică următoarele norme specifice:

3.1. Factorii care sunt luați în considerare pentru a stabili statutul de uz veterinar bine stabilit al constituenților produselor medicinale veterinare sunt următorii:

- a) perioada pe parcursul căreia s-a utilizat o substanță activă;
- b) aspectele cantitative ale utilizării substanței active;
- c) gradul de interes științific față de utilizarea substanței active, reflectat în literatura științifică de specialitate publicată;
- d) coerența evaluărilor științifice.

Este posibil să fie necesare perioade diferite pentru stabilirea "statutului de uz bine stabilit" al diferitor substanțe. Cu toate acestea, perioada necesară pentru stabilirea "statutului de utilizare bine stabilită" a unui constituent dintr-un produs medicinal nu trebuie să fie mai mică de zece ani începând de la prima utilizare sistematică și documentată a substanței în cauză ca produs medicinal veterinar în Comunitatea Europeană.

3.2. Documentația furnizată de solicitant acoperă toate aspectele privind evaluarea de siguranță și/sau eficacitate a produsului medicinal pentru indicația propusă la specia/speciile țintă, utilizând calea de administrare și regimul de dozaj propuse. Aceasta trebuie să cuprindă sau să facă trimitere la literatura de specialitate relevantă, luând în considerare studiile realizate înainte și după introducerea pe piață, precum și literatura științifică publicată referitoare la experimentele realizate sub forma unor studii epidemiologice și, în special, a unor studii epidemiologice comparative. Se prezintă toată documentația, atât cea favorabilă, cât și nefavorabilă. În ceea ce privește dispozițiile referitoare la utilizarea veterinară bine stabilită, este în special necesar să se clarifice faptul că trimiterile bibliografice față de alte surse - studii după introducerea pe piață, studii epidemiologice etc., nu numai datele referitoare la teste și studii, pot servi drept dovadă valabilă a siguranței și eficacității unui produs medicinal veterinar, în cazul în care solicitantul explică și justifică într-un mod satisfăcător utilizarea acestor surse de informații.

3.3. Trebuie să se acorde o atenție deosebită informațiilor care lipsesc și trebuie să se justifice posibilitatea demonstrării unui nivel acceptabil de siguranță și/sau eficacitate, în lipsa anumitor studii.

3.4. Rezumatul detaliat și cel privind aspectele critice privind siguranța și eficacitatea trebuie să explice relevanța datelor prezentate, care se referă la un produs medicinal diferit de cel destinat introducerii pe piață. Trebuie să se stabilească dacă produsul studiat poate fi considerat drept similar cu produsul medicinal veterinar pentru care s-a solicitat autorizația de comercializare, în ciuda diferențelor existente.

3.5. Experiența după introducerea pe piață în cazul altor produse medicinale care conțin aceiași constituenți are o importanță deosebită, iar solicitantul trebuie să acorde o atenție specială acestui subiect.

4. Produse medicinale veterinare în combinație

Pentru cererile transmise în baza art. 15 din norma sanitară veterinară se depune un dosar care să conțină părțile I, II, III și IV prevăzute la titlul I pentru produsul medicinal veterinar în combinație. Nu este necesar să se furnizeze studii privind siguranța și eficacitatea fiecărei substanțe active. Cu toate acestea, este posibil să se includă informații privind fiecare substanță în combinație fixă care face obiectul cererii. Transmiterea datelor privind fiecare substanță activă, împreună cu studiile privind siguranța utilizatorului, studiile privind reducerea reziduurilor și studiile clinice efectuate asupra produsului medicinal în combinație fixă, pot fi considerate drept o justificare adecvată a

omiterii datelor privind produsul medicinal veterinar în combinație, pe baza unor motive legate de bunăstarea animalelor și de inutilitatea efectuării de teste pe animale, cu excepția cazului în care se suspectează manifestarea unor interacțiuni care ar putea crește gradul de toxicitate. După caz, se furnizează informații cu privire la locurile de fabricație, precum și evaluarea siguranței agenților advențiali, apăruiți accidental în cursul procesului de fabricație a materiilor prime.

5. Cereri privind consimțământul informat

Cererile înaintate în baza art. 16 din norma sanitară veterinară conțin datele menționate în partea I a titlului I, cu condiția ca titularul autorizației de comercializare pentru produsul medicinal veterinar original să-i fi dat solicitantului acordul său pentru a face trimitere la conținutul părților II, III și IV ale dosarului produsului medicinal respectiv. În acest caz, nu este nevoie să se transmită rezumatul detaliat privind calitatea, siguranța și eficacitatea și rezumatul aspectelor critice.

6. Documentația pentru cererile de acordare a autorizației în situații excepționale

Se poate acorda o autorizație de comercializare sub rezerva anumitor obligații specifice, conform cărora solicitantul trebuie să inițieze anumite proceduri, în special cu privire la siguranța și eficacitatea produsului medicinal veterinar, în cazul în care, astfel cum se prevede la art. 30 alin. (2) din norma sanitară veterinară, solicitantul poate demonstra că nu este în măsură să furnizeze date complete privind eficacitatea și siguranța în condiții normale de utilizare. Identificarea cerințelor esențiale pentru toate cererile menționate în prezenta secțiune ar trebui să respecte ghidurile care vor fi adoptate de Agenția Națională pentru Medicamente - EMEA.

7. Cererile mixte de acordare a autorizației de comercializare

Cererile mixte de acordare a autorizației de comercializare sunt cereri în cazul cărora partea/părțile III și/sau IV ale dosarului constă/constau în studii de siguranță și eficacitate efectuate de solicitant, precum și în trimiteri bibliografice. Toate celelalte părți sunt conforme cu structura descrisă în partea I a titlului I. Autoritatea competentă acceptă, de la caz la caz, formatul propus prezentat de solicitant.

TITLUL IV: CERINȚE PRIVIND CERERILE DE ACORDARE A AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE PENTRU ALTE PRODUSE MEDICINALE VETERINARE

PARTEA I:

Prezenta parte stabilește cerințele specifice referitoare la anumite produse medicinale veterinare identificate cu privire la natura substanțelor active pe care acestea le conțin.

(1) PRODUSE MEDICINALE VETERINARE IMUNOLOGICE

A. DOSARUL STANDARD AL ANTIGENULUI VACCINAL

A¹. Pentru anumite produse medicinale veterinare imunologice și prin derogare de la prevederile titlului II partea a II-a secțiunea C privind Controlul materiilor prime, subpct. 11 privind substanțele active, se introduce conceptul de dosar standard al antigenului vaccinal.

A².În sensul prevederilor prezentei anexe, un dosar standard pentru antigenul vaccinal reprezintă o secțiune autonomă a unui dosar de cerere de acordare a autorizației de comercializare pentru un vaccin, care cuprinde toate informațiile calitative relevante cu privire la fiecare dintre substanțele active care fac parte din produsul medicinal veterinar respectiv. Secțiunea autonomă poate fi comună unuia sau mai multor vaccinuri monovalente și/sau combinate prezentate de același solicitant sau titular al unei autorizații de comercializare.

A³. Agenția Europeană pentru Medicamente - EMEA adoptă ghiduri științifice privind transmiterea și evaluarea unui dosar standard al antigenului vaccinal. Procedura de transmitere și de evaluare a dosarului standard pentru antigenul vaccinal se realizează în conformitate cu ghidurile publicate de Comisia Europeană în Normele de reglementare a produselor medicinale în Uniunea Europeană, volumul 6B, Aviz pentru solicitanți.

B. DOSARUL PENTRU TULPINI MULTIPLE

B¹. Pentru anumite produse medicinale veterinare imunologice, pentru febra aftoasă, gripa aviară și boala limbii albastre și prin derogare de la prevederile titlului II partea a II-a secțiunea C privind substanțele active, se introduce conceptul de dosar pentru tulpini multiple.

B². Un dosar pentru tulpini multiple reprezintă un dosar care conține datele relevante pentru o singură evaluare științifică amănunțită a diferitelor opțiuni de tulpini/combinații de tulpini care să permită autorizarea vaccinurilor împotriva virusurilor cu variabilitate antigenică.

B³. Agenția Europeană pentru Medicamente - EMEA adoptă ghiduri științifice privind transmiterea și evaluarea dosarelor pentru tulpini multiple. Procedura de transmitere și de evaluare a dosarelor pentru tulpini multiple se realizează în conformitate cu ghidurile publicate de Comisia Europeană în Normele de reglementare a produselor medicinale în Uniunea Europeană, volumul 6B, Aviz pentru solicitanți.

(2) PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE HOMEOPATE

Prezenta secțiune stabilește dispozițiile specifice cu privire la aplicarea titlului I părțile II și III în cazul produselor medicinale veterinare homeopate, definite la art. 1 alin. (6) din norma sanitară veterinară.

PARTEA II:

Dispozițiile din partea a II-a se aplică documentelor prezentate în conformitate cu art. 22 din norma sanitară veterinară, în înregistrarea simplificată a produselor medicinale veterinare homeopate prevăzute la art. 21 alin. (1) din norma sanitară veterinară, precum și documentelor pentru autorizarea altor produse medicinale veterinare homeopate menționate la art. 23 alin. (1) din norma sanitară veterinară, cu următoarele modificări:

a) Terminologie

Denumirea în limba latină a tulpinii homeopatice descrise în dosarul cererii de acordare a autorizației de comercializare trebuie să fie în conformitate cu denumirea în limba latină prevăzută în Farmacopeea europeană sau, în absența acesteia, cu denumirea în limba latină prevăzută într-o farmacopee oficială a unui stat membru al Uniunii Europene. După caz, se furnizează denumirile tradiționale utilizate în fiecare stat membru al Uniunii Europene.

b) Controlul materialelor de bază

Informațiile și documentele referitoare la toate materialele utilizate, inclusiv materiile prime și produsele intermediare până la diluția finală destinată încorporării în produsul homeopatic finit, care însoțesc cererea, se completează cu date suplimentare referitoare la stocul homeopat.

Cerințele generale de calitate se aplică tuturor materialelor de bază 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, aceasta ar trebui să fie controlată în diluția finală, dacă este posibil. Cu toate acestea, în cazul în care acest lucru nu este posibil din pricina unui grad înalt de diluție, componenta toxică ar trebui să fie controlată, în mod normal, într-o etapă anterioară. Fiecare etapă a procesului de fabricație, de la materialele de bază până la diluția finală destinată încorporării în produsul finit, trebuie descrisă amănunțit.

În cazul în care intervin diluții, etapele de diluare menționate se desfășoară în conformitate cu metodele de fabricație homeopatică stabilite în monografia relevantă din Farmacopeea europeană sau, în absența acesteia, într-o farmacopee oficială a unui stat membru al Uniunii Europene.

(c) Testele de control pe produsul medicinal finit

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

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

(d) Testele de stabilitate

Trebuie demonstrată stabilitatea produsului finit. În general, datele referitoare la stabilitate de la stocurile homeopate sunt transferabile diluțiilor/concentrațiilor obținute din acestea. În cazul în care nu este posibilă identificarea sau analizarea substanței active din cauza gradului de diluție, pot fi acceptate datele referitoare la stabilitate ale formei farmaceutice.

PARTEA III:

1. Dispozițiile din partea a III-a se aplică înregistrării simplificate a produselor medicinale veterinare homeopate menționate la art. 21 alin. (1) din norma sanitară veterinară, împreună cu specificația următoare, fără a aduce atingere prevederilor Regulamentului (CEE) nr. 2377/90 al Consiliului de stabilire a unei proceduri comunitare pentru stabilirea limitelor maxime de reziduuri de produse medicinale veterinare în alimentele de origine animală, publicat în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene (JOUE) nr. L 224 din 18 august 1990, pentru substanțele incluse în stocurile homeopate destinate administrării la specii de animale din care se produc alimente.

2. Trebuie justificată lipsa oricărei informații omise, de exemplu trebuie să se justifice posibilitatea demonstrării unui nivel acceptabil de siguranță, în lipsa anumitor studii.

(la data 08-Sep-2009 anexa 1 modificat de Art. I, punctul 2. din [Ordinul 57/2009](#))

ANEXA nr. 2:



GUVERNUL ROMÂNIEI

AUTORITATEA NAȚIONALĂ SANITARĂ VETERINARĂ ȘI PENTRU SIGURANȚA
ALIMENTELOR

INSTITUTUL PENTRU CONTROLUL PRODUSELOR BIOLOGICE ȘI MEDICAMENTELOR
DE UZ VETERINAR

AUTORIZAȚIE DE COMERCIALIZARE

Nr. din

Având în vedere prevederile Ordonanței Guvernului nr. 42/2004 privind organizarea activității sanitare veterinare și pentru siguranța alimentelor, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 215/2004 cu modificările și completările ulterioare; în conformitate cu prevederile Ordinului președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr./2007 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind Codul produselor medicinale veterinare; în conformitate cu prevederile Ordinului președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. 1/2005 privind organizarea, funcționarea și atribuțiile Comitetului pentru Produse Medicinale Veterinare Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de uz Veterinar, în baza solicitării, documentației și a raportului de evaluare prezentate, decide autorizarea în România a produsului medicinal veterinar:

Nume de înregistrare

(denumirea comercială, forma farmaceutică și conținut)

Compoziție

(date calitative/ cantitative pentru substanța(e) activă(e), date calitative pentru substanța(e) auxiliară(e))

Deținător al autorizației de comercializare

(nume/adresă)

Producător(i) responsabil(i) de eliberarea seriei de produs finit

(nume/adresă)

Clasificare ATC (vet)

Mod de eliberare

- cu prescripție medicală
- fără prescripție medicală

Ambalaj

(tip, mărime)

Termen de valabilitate

- după ambalarea pentru comercializare
- după prima deschidere (dacă este cazul)
- după diluare sau reconstituire (dacă este cazul)

Condiții de păstrare

- după ambalarea pentru comercializare
- după prima deschidere (dacă este cazul)
- după diluare sau reconstituire (dacă este cazul)

Prospect

Conform Anexei 1 la autorizația de comercializare

Rezumatul caracteristicilor produsului

Conform Anexei 2 la autorizația de comercializare

Informații privind etichetarea

Conform Anexei 3 la autorizația de comercializare

Date privind compoziția calitativă sau cantitativă a medicamentului

Conform Anexei 4 la autorizația de comercializare

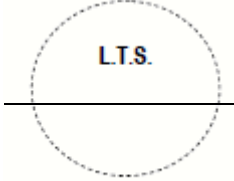
Orice modificare a datelor din autorizația de comercializare și din anexe sau a datelor din documentația de autorizare trebuie să fie adusă la cunoștință Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de uz Veterinar, în conformitate cu legislația în vigoare.

Această autorizație de comercializare are o valabilitate de 5 ani de la data emiterii.

Data:

DIRECTOR,

L.T.S.

		
--	--	---

ROMÂNIA
[POZĂ]
AUTORITATEA NAȚIONALĂ SANITARĂ VETERINARĂ ȘI PENTRU
SIGURANȚA ALIMENTELOR
[POZĂ] INSTITUTUL PENTRU CONTROLUL PRODUSELOR BIOLOGICE ȘI MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR [POZĂ]
București, Str. Dudului, nr. 39, sect. 6, cod poștal 060603
Telefon: (021) 220.21.12; 220.08.72; Fax (021) 221.31.71
www.icbmv.ro, icbmv@icbmv.ro

AUTORIZAȚIE DE COMERCIALIZARE

Nr. ___ din _____

Având în vedere prevederile Ordonanței Guvernului nr. **42/2004** privind organizarea activității sanitare veterinare și pentru siguranța alimentelor, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. **215/2004** cu modificările și completările ulterioare;

În conformitate cu prevederile Ordinului președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. **187/2007** pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind Codul produselor medicinale veterinare, cu modificările și completările ulterioare;

Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, în baza Cererii de autorizare nr. _____ din _____, și a Raportului de evaluare nr. _ din ____, decide autorizarea comercializării în România a produsului medicinal veterinar:

1. Nume de înregistrare:

(denumirea comercială, forma farmaceutică și concentrația)

2. Compoziție:

(date calitative/ cantitative pentru substanța/ substanțele activă/ active, date calitative pentru substanța/ substanțele auxiliare/ auxiliare)

a) Substanță activă;

b) Excipienți;

3. Deținător al autorizației de comercializare:

(denumire/ sediul social/ punct de lucru)

4. Producătorul sau, după caz, producătorii responsabili de eliberarea seriei de produs finit:

(denumire/ sediul social/ punct de lucru)

5. Clasificare ATC (vet):

6. Mod de eliberare:

cu prescripție medicală veterinară

fără prescripție medicală veterinară

7. Ambalaj;

(tip. mărime)

8. Termen de valabilitate:

- după ambalarea pentru comercializare:

- după prima deschidere:
- după diluare sau reconstituire:
- 9. Condiții de păstrare:
- după ambalarea pentru comercializare:
- după prima deschidere:
- după diluare sau reconstituire:

10. Tipul procedurii de autorizare:

11. Din prezenta autorizație de comercializare fac parte integrantă următoarele:

a) REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, conform Anexei nr. 1 la autorizația de comercializare

b) OBLIGAȚII ȘAU CONDIȚII SPECIFICE CARE TREBUIE ÎNDEPLINITE DE CĂTRE DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE CU PRIVIRE LA CALITATE, SIGURANȚA ȘI EFICACITATE, conform Anexei nr. 2 la autorizația de comercializare

c) INFORMAȚII PRIVIND ETICHETAREA, conform Anexei nr. 3 la autorizația de comercializare

d) PROSPECTUL, conform Anexei nr. 4 la autorizația de comercializare

Orice modificare a datelor din autorizația de comercializare și din anexele la aceasta sau a datelor din documentația de autorizare trebuie să fie adusă la cunoștința Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, în conformitate cu legislația în vigoare.

DIRECTOR,

(nume, prenume și semnătură)

Data emiterii: _____

Data expirării: _____

[POZĂ]

A se vedea actul modificator

(la data 29-Apr-2011 anexa 2 modificat de Art. I, punctul 46. din [Ordinul 22/2011](#))

ANEXA nr. 3:

<p>ROMÂNIA</p> 
<p>AUTORITATEA NAȚIONALĂ SANITARĂ VETERINARĂ ȘI PENTRU SIGURANȚA ALIMENTELOR Direcția de control și coordonare a activității farmaceutice veterinare AUTORIZAȚIE DE FABRICAȚIE — produse de uz veterinar — Nr. din</p>
<p>Având în vedere cererea și documentația înregistrată cu nr. din;</p> <p>În baza raportului nr. din, prezentat de Direcția de control și coordonare a activității farmaceutice veterinare și a dosarului tehnic de fabricație,</p> <p>În temeiul prevederilor Ordonanței Guvernului nr. 42/2004 aprobată cu modificări și completări prin Legea 215/2004, cu modificările și completările ulterioare, ale Hotărârii Guvernului nr. 130/2006, cu modificările și completările ulterioare, ale Ordinului președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. /2007 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind Codul produselor medicinale veterinare.</p> <p>PRODUSUL: FORMA DE PREZENTARE: PRODUCĂTORUL:</p>

ADRESA:

ADRESA PUNCTULUI DE LUCRU AUTORIZAT:

SE AUTORIZEAZĂ:

Fabricarea/divizarea/condiționarea/ambalarea/ produsului, în următoarele condiții:

—respectarea parametrilor tehnici de fabricație și de calitate înscrși în documentația tehnică de autorizare.

Nerespectarea condițiilor care au stat la baza emiterii prezentei autorizații atrage anularea acesteia.

Orice modificare a compoziției produsului, formei de prezentare sau a procesului de fabricație impune obținerea unei noi autorizații de fabricație

Prezenta Autorizație de Fabricație este valabilă 3 ani, până la data de

DIRECTOR,

ANEXA nr. 3: FORMATUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE/IMPORT

1. Numărul autorizației:

2. Numele deținătorului autorizației:

3. Adresa (adresele) locului (locurilor) de fabricație/import:

(Trebuie listate toate locurile autorizate cu excepția situației în care fac obiectul unor autorizații separate.)

4. Adresa înregistrată legal a deținătorului autorizației

5. Domeniul acoperit de autorizație și formele dozate¹⁾

- anexa nr. 1 și/sau anexa nr. 2 la autorizația de fabricație/import

(se emit anexe separate pentru fiecare loc de fabricație, cu excepția situației când se emit autorizații separat)

¹⁾ Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor este responsabilă de stabilirea concordanței dintre autorizație și solicitarea producătorului (art. 49 alin. (3) din Norma sanitară veterinară privind Codul produselor medicinale veterinare aprobată prin Ordinul președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. [187/2007](#)).

6. Bazele legale ale autorizării:

7. Numele persoanei responsabile din cadrul Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor (autoritatea competentă din România care acordă autorizația de fabricație/import pentru produse medicinale veterinare):

8. Semnătura

9. Data

10. Anexe atașate:

- anexa nr. 1 și/sau anexa nr. 2;

- anexa nr. 3;

- anexa nr. 4;

- anexa nr. 5;

- anexa nr. 6;

- anexa nr. 7;

- anexa nr. 8.

ANEXA nr. 3¹⁾:

DOMENIUL ACOPERIT DE AUTORIZAȚIE

(ștergeți secțiunile care nu sunt aplicabile sau folosiți da/nu)

Numele și adresa unității de fabricație:

Produse medicinale de uz uman

Produse medicinale veterinare

OPERAȚII AUTORIZATE

Operații de fabricație (conform Părții 1) Import de produse medicinale veterinare (conform Părții 2)

Partea 1 - OPERAȚII DE FABRICAȚIE
- operațiile de fabricație autorizate includ fabricația totală și parțială (inclusiv diferite procese de divizare, ambalare sau prezentare), eliberarea și certificarea seriei, importul, depozitarea și distribuția formelor dozate menționate;
- testele pentru controlul calității și/sau activitățile de eliberare și certificare a seriei, atunci când nu există operații de fabricație, trebuie menționate la articolele respective;
- în cazul în care unitatea este implicată în fabricația produselor pentru care există cerințe speciale (de ex. produse radiofarmaceutice sau produse medicinale care conțin peniciline, sulfonamide, citotoxice, cefalosporine, substanțe cu activitate hormonală sau ingrediente active cu potențial de risc), aceasta trebuie să se menționeze la tipul de produs și forma dozată respectivă - aplicabilă tuturor secțiunilor Părții 1, cu excepția secțiunilor 1.5.2 și 1.6.
1.1. Produse sterile
1.1.1. Preparate aseptice (lista formelor dozate)
1.1.1.1. Lichide volume mari
1.1.1.2. Liofilizate
1.1.1.3. Semisolide
1.1.1.4. Lichide volume mici
1.1.1.5. Solide și implanturi
1.1.1.6. Alte produse preparate aseptice - se va completa -
1.1.2. Sterilizate final (lista formelor dozate)
1.1.2.1. Lichide volume mari
1.1.2.2. Semisolide
1.1.2.3. Lichide volume mici
1.1.2.4. Solide și implanturi
1.1.2.5. Alte produse sterilizate final - se va completa -
1.1.3. Numai certificarea seriei
1.2. Produse nesterile
1.2.1. Produse nesterile (lista formelor dozate)
1.2.1.1. Capsule
1.2.1.2. Capsule moi
1.2.1.3. Gume masticabile
1.2.1.4. Matrici impregnate
1.2.1.5. Lichide pentru uz extern
1.2.1.6. Lichide pentru uz intern
1.2.1.7. Gaze medicinale
1.2.1.8. Alte forme solide dozate
1.2.1.9. Preparate presurizate
1.2.1.10. Generatoare de radionuclizi
1.2.1.11. Semisolide
1.2.1.12. Supozitoare
1.2.1.13. Comprimate
1.2.1.14. Sisteme terapeutice transdermice
1.2.1.15. Dispozitive intraruminale
1.2.1.16. Premixuri de uz veterinar
1.2.1.17. Alte produse medicinale nesterile, neincluse în altă parte - se va completa -
1.2.2. Numai certificarea seriei
1.3. Produse medicinale biologice
1.3.1. Produse medicinale biologice
1.3.1.1. Produse din sânge
1.3.1.2. Produse imunologice

1.3.1.3. Produse pentru terapia celulară
1.3.1.4. Produse pentru terapia genică
1.3.1.5. Produse obținute prin biotehnologie
1.3.1.6. Produse extrase din țesuturi umane sau animale
1.3.1.7. Alte produse medicinale biologice - se va completa -
1.3.2. Numai certificarea seriei (lista tipurilor de produse)
1.3.2.1. Produse din sânge
1.3.2.2. Produse imunologice
1.3.2.3. Produse pentru terapia celulară
1.3.2.4. Produse pentru terapia genică
1.3.2.5. Produse obținute prin biotehnologie
1.3.2.6. Produse extrase din țesuturi umane sau animale
1.3.2.7. Alte produse medicinale biologice - se va completa -
1.4. Alte produse sau activități de fabricație (orice altă activitate de fabricație/tip de produs relevante care nu sunt incluse mai sus, de ex. sterilizarea substanțelor active, fabricația materiilor prime biologice active, gaze medicinale, produse din plante sau homeopate, fabricație totală sau parțială etc.)
1.4.1. Fabricație:
1.4.1.1. Produse din plante
1.4.1.2. Produse homeopate
1.4.1.3. Materii prime biologice active
1.4.1.4. Altele - se va completa -
1.4.2. Sterilizarea substanțelor active/excipientilor/produselor finite
1.4.2.1. prin filtrare
1.4.2.2. cu căldură uscată
1.4.2.3. cu căldură umedă
1.4.2.4. chimică
1.4.2.5. cu radiații Gamma
1.4.2.6. prin bombardare cu electroni
1.4.3. Altele - se va completa -
1.5. Numai ambalare
1.5.1. Ambalare primară
1.5.1.1. Capsule
1.5.1.2. Capsule moi
1.5.1.3. Gume masticabile
1.5.1.4. Matrici impregnate
1.5.1.5. Lichide pentru uz extern
1.5.1.6. Lichide pentru uz intern
1.5.1.7. Gaze medicinale
1.5.1.8. Alte forme solide dozate
1.5.1.9. Preparate presurizate
1.5.1.10. Generatoare de radionuclizi
1.5.1.11. Semisolide
1.5.1.12. Supozitoare
1.5.1.13. Comprimate
1.5.1.14. Sisteme terapeutice transdermice
1.5.1.15. Dispozitive intraruminale
1.5.1.16. Premixuri de uz veterinar
1.5.1.17. Alte produse medicinale nesterile, neincluse în altă parte - se va completa -
1.5.2. Ambalare secundară
1.6. Teste pentru controlul calității
1.6.1. Microbiologice: sterilitate

1.6.2. Microbiologice: fără testul de sterilitate
1.6.3. Fizico-chimice
1.6.4. Biologice
Orice restricții sau observații care să clarifice domeniul acestor operații de fabricație
Partea a 2-a - IMPORTUL PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE
- activități de import autorizate fără activitate de fabricație
- activitățile de import autorizate care includ depozitarea și distribuția, cu excepția situației în care sunt informații contrare
2.1. Teste pentru controlul calității produselor medicinale veterinare importate
2.1.1. Microbiologice: sterilitate
2.1.2. Microbiologice: fără testul de sterilitate
2.1.3. Fizico-chimice
2.1.4. Biologice
2.2. Certificarea seriei produselor medicinale veterinare importate
2.2.1. Produse sterile
2.2.1.1. preparate aseptice
2.2.1.2. sterilizate final
2.2.2. Produse nesterile
2.2.3. Produse medicinale biologice
2.2.3.1. Produse din sânge
2.2.3.2. Produse imunologice
2.2.3.3. Produse pentru terapia celulară
2.2.3.4. Produse pentru terapia genică
2.2.3.5. Produse obținute prin biotehnologie
2.2.3.6. Produse extrase din țesuturi umane sau animale
2.2.3.7. Alte produse medicinale biologice - se va completa -
2.2.4. Alte activități de import (orice altă activitate de import relevantă care nu este inclusă mai sus, de ex. importul produselor radiofarmaceutice, gazelor medicinale, produselor din plante sau homeopate etc.)
2.2.4.1. Radiofarmaceutice
2.2.4.2. Gaze medicinale
2.2.4.3. Produse din plante
2.2.4.4. Produse homeopate
2.2.4.5. Materii prime biologice active
2.2.4.6. Altele - se va completa -
Orice restricții sau observații care să clarifice domeniul acestor operații de import

ANEXA nr. 3²:

DOMENIUL ACOPERIT DE AUTORIZAȚIE

(ștergeți secțiunile care nu sunt aplicabile sau folosiți da/nu)

Numele și adresa locului:

Produse medicinale pentru investigație clinică

OPERAȚII AUTORIZATE

Operații de fabricație a produselor medicinale pentru investigație clinică
(conform Părții 1)

Importul produselor medicinale pentru investigație clinică (conform Părții 2)

Partea 1 - OPERAȚII DE FABRICAȚIE A PRODUSELOR MEDICINALE PENTRU INVESTIGAȚIE CLINICĂ

- operațiile de fabricație autorizate includ fabricația totală și parțială (inclusiv diferite procese de divizare, ambalare sau prezentare), certificarea și eliberarea seriei, importul, depozitarea și distribuția formelor dozate menționate;

- testele pentru controlul calității și/sau activitățile de eliberare și certificare a seriei, atunci când nu există operații de fabricație, trebuie menționate la articolele respective;

- în cazul în care unitatea este implicată în fabricația produselor pentru care există cerințe speciale (de ex. produse radiofarmaceutice sau produse medicinale conținând peniciline, sulfonamide, citotoxice, cefalosporine, substanțe cu activitate hormonală sau ingrediente active cu potențial de risc), aceasta trebuie să se menționeze la tipul de produs și forma dozată respectivă - se aplică tuturor secțiunilor Părții 1, cu excepția secțiunilor 1.5.2 și 1.6.

1.1. Produse medicinale sterile pentru investigație clinică
1.1.1. Preparate aseptice (lista formelor dozate)
1.1.1.1. Lichide volume mari
1.1.1.2. Liofilizate
1.1.1.3. Semisolide
1.1.1.4. Lichide volume mici
1.1.1.5. Solide și implanturi
1.1.1.6. Alte produse preparate aseptice - se va completa -
1.1.2. Sterilizate final (lista formelor dozate)
1.1.2.1. Lichide volume mari
1.1.2.2. Semisolide
1.1.2.3. Lichide volume mici
1.1.2.4. Solide și implanturi
1.1.2.5. Alte produse sterilizate final - se va completa -
1.1.3. Numai certificarea seriei
1.2. Produse medicinale nesterile pentru investigație clinică
1.2.1. Produse nesterile (lista formelor dozate)
1.2.1.1. Capsule
1.2.1.2. Capsule moi
1.2.1.3. Gume masticabile
1.2.1.4. Matrici impregnate
1.2.1.5. Lichide pentru uz extern
1.2.1.6. Lichide pentru uz intern
1.2.1.7. Gaze medicinale
1.2.1.8. Alte forme solide dozate
1.2.1.9. Preparate presurizate
1.2.1.10. Generatoare de radionuclizi
1.2.1.11. Semisolide
1.2.1.12. Supozitoare
1.2.1.13. Comprimate
1.2.1.14. Sisteme terapeutice transdermice
1.2.1.15. Dispozitive intraruminale
1.2.1.16. Premixuri de uz veterinar
1.2.1.17. Alte produse medicinale nesterile, neincluse în altă parte - se va completa -
1.2.2. Numai certificarea seriei
1.3. Produse medicinale biologice pentru investigație clinică
1.3.1. Produse medicinale biologice
1.3.1.1. Produse din sânge
1.3.1.2. Produse imunologice
1.3.1.3. Produse pentru terapia celulară
1.3.1.4. Produse pentru terapia genică
1.3.1.5. Produse obținute prin biotehnologie
1.3.1.6. Produse extrase din țesuturi umane sau animale
1.3.1.7. Alte produse medicinale biologice - se va completa -
1.3.2. Numai certificarea seriei (lista tipurilor de produse)
1.3.2.1. Produse din sânge
1.3.2.2. Produse imunologice

1.3.2.3. Produse pentru terapia celulară
1.3.2.4. Produse pentru terapia genică
1.3.2.5. Produse obținute prin biotehnologie
1.3.2.6. Produse extrase din țesuturi umane sau animale
1.3.2.7. Alte produse medicinale biologice - se va completa -
1.4. Alte produse medicinale pentru investigație clinică sau alte activități de fabricație (orice altă activitate de fabricație/tip de produs relevante care nu sunt incluse mai sus, de ex. sterilizarea substanțelor active, fabricația materiilor prime biologice active, gaze medicinale, produse din plante sau homeopate, fabricație totală sau parțială etc.)
1.4.1. Fabricație
1.4.1.1. Produse din plante
1.4.1.2. Produse homeopate
1.4.1.3. Materii prime biologice active
1.4.1.4. Altele - se va completa -
1.4.2. Sterilizarea substanțelor active/excipientilor/produselor finite
1.4.2.1. prin filtrare
1.4.2.2. cu căldură uscată
1.4.2.3. cu căldură umedă
1.4.2.4. chimică
1.4.2.5. cu radiații Gamma
1.4.2.6. prin bombardare cu electroni
1.4.3. Altele - se va completa -
1.5. Numai ambalare
1.5.1. Ambalare primară
1.5.1.1. Capsule
1.5.1.2. Capsule moi
1.5.1.3. Gume masticabile
1.5.1.4. Matrici impregnate
1.5.1.5. Lichide pentru uz extern
1.5.1.6. Lichide pentru uz intern
1.5.1.7. Gaze medicinale
1.5.1.8. Alte forme solide dozate
1.5.1.9. Preparate presurizate
1.5.1.10. Generatoare de radionuclizi
1.5.1.11. Semisolide
1.5.1.12. Supozitoare
1.5.1.13. Comprimate
1.5.1.14. Sisteme terapeutice transdermice
1.5.1.15. Dispozitive intraruminale
1.5.1.16. Premixuri de uz veterinar
1.5.1.17. Alte produse medicinale nesterile, neincluse în altă parte - se va completa -
1.5.2. Ambalare secundară
1.6. Teste pentru controlul calității
1.6.1. Microbiologice: sterilitate
1.6.2. Microbiologice: fără testul de sterilitate
1.6.3. Fizico-chimice
1.6.4. Biologice
Orice restricții sau observații care să clarifice domeniul acestor operații de fabricație
Partea a 2-a - IMPORTUL PRODUSELOR MEDICINALE PENTRU INVESTIGAȚIE CLINICĂ
- activități de import autorizate fără activitate de fabricație
- activitățile de import autorizate includ depozitarea și distribuția cu excepția situației când sunt indicații contrare

2.1. Teste pentru controlul calității produselor medicinale pentru investigație clinică importate
2.1.1. Microbiologice: sterilitate
2.1.2. Microbiologice: fără testul de sterilitate
2.1.3. Fizico-chimice
2.1.4. Biologice
2.2. Certificarea seriei produselor medicinale pentru investigație clinică importate
2.2.1. Produse sterile
2.2.1.1. preparate aseptice
2.2.1.2. sterilizate final
2.2.2. Produse nesterile
2.2.3. Produse biologice
2.2.3.1. Produse din sânge
2.2.3.2. Produse imunologice
2.2.3.3. Produse pentru terapia celulară
2.2.3.4. Produse pentru terapia genică
2.2.3.5. Produse obținute prin biotehnologie
2.2.3.6. Produse extrase din țesuturi umane sau animale
2.2.3.7. Alte produse medicinale biologice - se va completa -
2.2.4. Alte activități de import (orice altă activitate de import relevantă care nu este inclusă mai sus, de ex. importul produselor radiofarmaceutice, gazelor medicinale, produselor din plante sau homeopate etc.)
2.2.4.1. Radiofarmaceutice
2.2.4.2. Gaze medicinale
2.2.4.3. Produse din plante
2.2.4.4. Produse homeopate
2.2.4.5. Substanțe active biologice
2.2.4.6. Altele - se va completa -
Orice restricții sau observații care să clarifice domeniul acestor operații de import

ANEXA nr. 3³:

Adresa/adresele laboratoarelor pe bază de contract:

ANEXA nr. 3⁴:

Adresa/adresele locurilor de fabricație pe bază de contract:

ANEXA nr. 3⁵:

Numele persoanei/persoanelor calificate:

ANEXA nr. 3⁶:

Numele persoanei (persoanelor) responsabile cu activitatea de control al calității:

Numele persoanei(lor) responsabile cu activitatea de producție:

ANEXA nr. 3⁷:

Data inspecției pe baza căreia s-a acordat autorizația:/...../.....
(ziua/luna/anul)

Domeniul acoperit de ultima inspecție:

ANEXA nr. 3⁸:

Produsele medicinale veterinare/materiile prime autorizate pentru a fi fabricate/importate (în acord cu art. 48 și 49 din Norma sanitară veterinară privind Codul produselor medicinale veterinare aprobată prin Ordinul președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța

Alimentelor nr. 187/2007).

▶(la data 08-Sep-2009 anexa 3 modificat de Art. I, punctul 2. din Ordinul 57/2009)

ANEXA nr. 4:

	<p>ROMÂNIA</p> 
	<p>AUTORITATEA NAȚIONALĂ SANITARĂ VETERINARĂ ȘI PENTRU SIGURANȚA ALIMENTELOR DIRECȚIA DE CONTROL ȘI COORDONARE A ACTIVITĂȚII FARMACEUTICE VETERINARE București, Str. Negustori, nr. 1B, sect. 2, cod poștal 023951; tel: 3157875, fax: 3124967; e-mail: office@ansv.ro</p>
<p>CERTIFICAT DE EXPORT FREE SALE CERTIFICATE Numărul certificatului și data: Number of certificate and date: Țara exportatoare: ROMÂNIA Exporting country: ROMANIA Țara importatoare: Importing country: Denumirea, forma farmaceutică și concentrația produsului medicinal veterinar: Name, dosage form and strenght of the veterinary medicinal product: Substanța(e) activă(e) și cantitatea (cantitățile) pe unitate dozată: The active substance(s) and amount(s) per unit dose: Produsul medicinal veterinar are autorizație de fabricație/comercializare în țara exportatoare: The veterinary medicinal product has manufacturing/marketing authorization in the exporting country: Da (Yes) Nu (No) Produsul medicinal veterinar este prezent pe piață în țara exportatoare: The veterinary medicinal product is present on the market in the exporting country: Da (Yes) Nu (No) Numărul autorizației de fabricație/comercializare a produsului medicinal veterinar și valabilitatea: The number of manufacturing/marketing authorization of the veterinary medicinal product and validity: Deținătorul autorizației de fabricație/comercializare a produsului medicinal veterinar (nume și adresă) Holder of the manufacturing/marketing authorization of the veterinary medicinal product (name and address): Solicitantul certificatului, dacă este diferit de deținătorul autorizației de fabricație/comercializare a produsului medicinal veterinar (nume și adresă) The applicant for the certificate, if he is different from the holder of the manufacturing/marketing authorization of the veterinary medicinal product (name and address): Din ce cauză lipsește autorizația de comercializare a produsului medicinal veterinar: Why does the marketing authorization of the veterinary medicinal product lack: Nu este necesară Nu se solicită În curs de evaluare Respinsă Not required Not requested Under consideration Refused Producătorul este certificat pentru buna practică de fabricație The manufacturer is certified for good manufacturing practice Da (Yes) Nu (No) Director</p>	

Publicat în Monitorul Oficial cu numărul 804 bis din data de 26 noiembrie 2007

Forma sintetică la data 03-Feb-2014. Acest act a fost creat utilizand tehnologia SintAct®-Acte Sintetice. SintAct® și tehnologia Acte Sintetice sunt mărci înregistrate ale Wolters Kluwer.