



COMISIA
EUROPEANĂ

Bruxelles, 10.9.2014
COM(2014) 558 final

ANNEXES 1 to 4

ANEXE

la propunerea de

REGULAMENT AL PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI AL CONSILIULUI

privind medicamentele de uz veterinar

{SWD(2014) 273 final}

{SWD(2014) 274 final}

ANEXE
la propunerea de
REGULAMENT AL PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI AL CONSILIULUI
privind medicamentele de uz veterinar

ANEXA I
Informații administrative menționate la articolul 7 alineatul (1) litera (a)

1. Solicitantul

- 1.1. Numele sau denumirea comercială și adresa sau sediul social al persoanei responsabile pentru introducerea produsului pe piață
- 1.2. Denumirea și adresa producătorului (producătorilor)
- 1.3. Denumirea și adresa sediilor implicate în diferite etape ale fabricației
- 1.4. Denumirea și adresa importatorului, dacă este relevant

2. Identificarea medicamentului de uz veterinar

- 2.1. Denumirea propusă pentru medicamentul de uz veterinar
- 2.2. Substanțe active
- 2.3. Doza per unitate terapeutică
- 2.4. Forma farmaceutică
- 2.5. Calea de administrare
- 2.6. Metoda de administrare
- 2.7. Speciile-țintă

3. Informații privind fabricația și la farmacovigilența

- 3.1. Dovada deținerii unei autorizații de fabricație
- 3.2. Identificatorul sau numărul de referință al dosarului standard al sistemului de farmacovigilență

4. Informații despre produs

- 4.1. Proiect de rezumat al caracteristicilor produsului, elaborat în conformitate cu articolul 30
- 4.2. Descrierea prezentării finale a produsului, inclusiv a ambalajului și a etichetei
- 4.3. Proiect de text referitor la informațiile care trebuie să fie menționate pe ambalajul direct, pe ambalajul exterior și pe prospectul însoțitor în conformitate cu articolele 9-14 din regulament

5. Alte informații

5.1. Lista cuprinzând țările în care s-a acordat o autorizație de introducere pe piață pentru medicamentul de uz veterinar

5.2. Copii ale tuturor rezumatelor caracteristicilor produsului, astfel cum sunt incluse în condițiile autorizațiilor de introducere pe piață acordate de către statele membre, dacă este cazul

5.3. Lista cuprinzând țările în care a fost depusă sau refuzată o cerere

5.4. Lista cuprinzând țările în care medicamentul de uz veterinar urmează să fie introdus pe piață, dacă este cazul

5.5. Rapoartele experților de importanță critică cu privire la calitate, la siguranță și la eficacitate

ANEXA II

Cerințele tehnice menționate la articolul 7 alineatul (1) litera (b)

PARTEA 1 – Cerințele tehnice pentru medicamentele de uz veterinar, altele decât produsele biologice

1.1. INTRODUCERE

Documentația tehnică include o descriere detaliată și completă a testelor, a studiilor și trialurilor efectuate sau citate, inclusiv a metodelor utilizate. Datele trebuie să fie relevante și de o calitate suficientă pentru a demonstra calitatea, siguranța și eficacitatea produsului veterinar.

Datele trebuie să fie suficiente pentru a stabili:

- dozele medicamentului de uz veterinar pentru diversele specii de animale, forma farmaceutică, metoda și calea de administrare și perioada de valabilitate;
- orice măsuri de precauție și siguranță care trebuie luate în momentul depozitării medicamentului de uz veterinar, al administrării la animale și al eliminării deșeurilor sale, împreună cu o indicație referitoare la riscurile potențiale pe care medicamentul de uz veterinar le-ar putea prezenta pentru mediu, pentru sănătatea publică și pentru cea a animalelor;
- perioada de așteptare în cazul medicamentelor de uz veterinar destinate speciilor de la care se obțin alimente;
- indicațiile terapeutice, contraindicațiile și evenimentele adverse.

Cererea conține o descriere a metodelor de testare utilizate de fabricant, ale rezultatelor testelor farmaceutice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice) și ale testelor privind siguranța, inclusiv ale testelor de evaluare a riscurilor potențiale pe care medicamentul le prezintă pentru mediu. În plus, se prezintă și rezultatele testelor privind reziduurile, ale testelor preclinice și ale trialurilor clinice.

Dacă este cazul, se prezintă studii care oferă informații cu privire la riscurile directe sau indirecte pentru sănătatea umană, siguranța alimentară sau sănătatea animalelor determinate de utilizarea produsului antimicrobian la animale, precum și o evaluare a efectelor măsurilor de atenuare a lor propuse de către solicitant pentru limitarea dezvoltării rezistenței la antimicrobiene.

Testele farmacologice, toxicologice, privind reziduurile și cele privind siguranța se efectuează în conformitate cu dispozițiile privind buna practică de laborator (BPL) stabilite în Directiva 2004/10/CE a Parlamentului European și a Consiliului¹ și în Directiva 2004/9/CE a Parlamentului European și a Consiliului².

Evaluarea riscurilor pentru mediu determinate de diseminarea medicamentelor de uz veterinar care conțin sau constau în organisme modificate genetic (OMG-uri) în sensul articolului 2 din Directiva 2001/18/CE se include în dosar. Informațiile se prezintă în conformitate cu dispozițiile Directivei 2001/18/CE.

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

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

Experimentele pe animale, cu excepția trialurilor clinice, se desfășoară în conformitate cu Directiva 2010/63/UE.

Dacă este necesar, cererea include informații cu privire la sistemul de farmacovigilență.

Pentru cererile depuse în vederea examinării prin procedura centralizată, la depunerea dosarului trebuie utilizate formatele puse la dispoziție de agenție.

1.2. DOCUMENTAȚIA PRIVIND CALITATEA

1.2.1. PRINCIPII DE BAZĂ ȘI CERINȚE

Datele referitoare la calitate includ următoarele informații privind substanțele active și medicamentul de uz veterinar finit:

- descrierea procesului de fabricație,
- caracterizarea și proprietățile,
- procedurile și cerințele privind controlul calității,
- stabilitatea,
- descrierea compoziției,
- dezvoltarea medicamentului de uz veterinar.

Toate procedurile de testare îndeplinesc criteriile pentru analiza și controlul calității materiilor prime și a produsului finit. Se prezintă rezultatele studiilor de validare.

Se prezintă informații care descriu toate procedurile de testare utilizate, cu detalii suficiente de precizie pentru ca testele să fie reproduse în testele de control realizate la cererea autorității competente; orice aparat sau echipament special care a fost utilizat este descris detaliat în mod corespunzător.

Se indică formulele reactivilor de laborator, completate, dacă este necesar, cu metoda de preparare. Pentru metodele de testare incluse în Farmacopeea europeană sau în farmacopeea unui stat membru, descrierea procedurilor de testare se poate înlocui cu o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.

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

În cazul în care o substanță activă din medicamentul de uz veterinar a fost inclusă într-un medicament de uz uman autorizat în conformitate cu Directiva 2001/83/CE, un rezumat general referitor la calitate prevăzut în modulul 2 punctul 2.3. din anexa la directiva respectivă poate înlocui documentația referitoare la substanța activă sau la produs, după caz.

În cazul în care autoritatea competentă a anunțat în mod public că informațiile chimice, farmaceutice și biologice/microbiologice referitoare la produsul finit pot fi incluse în dosar doar în formatul documentului tehnic comun (DTC), rezumatul critic și detaliat al rezultatelor testelor farmaceutice necesare pentru fabricarea medicamentului de uz veterinar pot fi prezentate în formatul rezumatului general referitor la calitate.

În cazul în care o cerere se referă la piețe limitate, formatul DTC poate fi utilizat fără acordul prealabil al autorităților competente.

1.2.2. CERINȚE PRIVIND SETUL DE DATE REFERITOARE LA CALITATE

A. Compoziția calitativă și cantitativă

- A.1. Date privind calitatea medicamentului de uz veterinar
- A.2. Date privind calitatea recipientului și a sistemului său de închidere
- A.3. Terminologie uzuală
- A.4. Date privind cantitatea
- A.5. Date farmaceutice privind dezvoltarea

B. Descrierea metodei de fabricație

C. Controlul materiilor prime

C.1. Substanțe active

- (i) Substanțe active listate în farmacopei
- (ii) Substanțe active necuprinse într-o farmacopee
- (iii) Caracteristicile fizico-chimice care pot afecta biodisponibilitatea

C.2. Excipienți

Se prezintă documentație pentru a se demonstra că materiile colorante destinate includerii în medicamentele de uz veterinar satisfac cerințele Directivei 2009/35/CE a Parlamentului European și a Consiliului³ cu excepția cazului în care cererea pentru o autorizație de introducere pe piață se referă la anumite medicamente de uz veterinar de uz topic, cum ar fi zgărzile impregnate cu insecticide și crotaliile.

Se depune documentație pentru a se dovedi că materiile colorante utilizate îndeplinesc criteriile de puritate stabilite în Directiva 2008/128/CE a Comisiei⁴.

C.3. Sisteme de închidere a recipientelor

- (i) Substanța activă
- (ii) Produsul finit

C.4. Substanțe de origine biologică

D. Teste de control efectuate în etape intermediare ale procesului de fabricație

E. Teste efectuate pe produsul finit

- E.1. Caracteristicile generale ale produsului finit
- E.2. Identificarea și analiza substanței (substanțelor) active

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

⁴ Directiva 2008/128/CE a Comisiei din 22 decembrie 2008 de stabilire a unor criterii de puritate specifice pentru coloranții autorizați pentru utilizarea în produsele alimentare (JO L 6, 10.1.2009, p. 20).

E.3. Identificarea și analiza componentelor excipienților

E.4. Teste privind siguranța

F. Teste privind stabilitatea

F.1. Substanța (substanțele) activă(e)

F.2. Produsul finit

1.3. DOCUMENTAȚIA PRIVIND SIGURANȚA

1.3.1. PRINCIPII DE BAZĂ ȘI CERINȚE

Documentația referitoare la siguranță include o evaluare privind:

- (a) posibila toxicitate a medicamentului de uz veterinar și orice risc de efecte nedorite care pot apărea la animale în condițiile de utilizare propuse; acestea se evaluează în raport cu gravitatea stării patologice în cauză;
- (b) posibilele efecte nocive asupra oamenilor pe care le pot avea reziduurile de medicamente de uz veterinar sau de substanțe active din alimentele obținute de la animalele tratate și dificultățile pe care astfel de reziduuri ar putea să le creeze în prelucrarea industrială a alimentelor;
- (c) posibilele riscuri care ar putea rezulta în urma expunerii oamenilor la medicamentul de uz veterinar în orice etapă din ciclul de viață al acestuia;
- (d) posibilele riscuri pentru mediu care ar putea rezulta din utilizarea medicamentului de uz veterinar;
- (e) posibilele riscuri determinate de dezvoltarea rezistenței la antimicrobiene.

Documentația referitoare la siguranță demonstrează că în conceperea testelor preclinice și a trialurilor clinice și în evaluarea rezultatelor au fost utilizate proceduri matematice și statistice. În plus, se furnizează informații cu privire la potențialul terapeutic al produsului și la riscurile determinate de utilizarea acestuia.

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

Un excipient utilizat în domeniul farmaceutic pentru prima dată este tratat ca substanță activă.

Pentru medicamentele de uz veterinar destinate utilizării la animale de la care se obțin alimente, documentația referitoare la reziduuri indică:

- (a) în ce măsură și cât timp persistă reziduurile de medicament de uz veterinar sau metaboliții acestuia în țesuturile comestibile ale animalului tratat sau în laptele, ouăle obținute de la acesta și/sau în miere;
- (b) faptul că este posibil să se stabilească perioade de așteptare realiste care pot fi respectate în practica agricolă;
- (c) că metoda (metodele) analitică(e) utilizată(e) în studiile privind eliminarea reziduurilor este validată/sunt validate în mod suficient pentru a oferi siguranța necesară că datele prezentate privind reziduurile sunt adecvate pentru a stabili perioada de așteptare.

Se prezintă o evaluare a riscurilor pentru mediu cu privire la orice efecte nedorite pe care utilizarea medicamentului de uz veterinar le-ar putea avea asupra mediului și riscurile efectelor respective. De asemenea, evaluarea identifică orice măsură de precauție care poate fi necesară în vederea reducerii riscurilor.

Evaluarea se desfășoară în mod normal în două etape. Prima fază a evaluării se efectuează întotdeauna, iar a doua etapă se efectuează dacă este necesar. Detaliile evaluării se furnizează în conformitate cu instrucțiunile acceptate. Evaluarea indică expunerea potențială a mediului la produs, precum și nivelul de risc asociat unei asemenea expuneri, luând în considerare, în particular, următoarele elemente:

- (a) specia (speciile) de animale-țintă și modelul de utilizare propus;
- (b) metoda de administrare, în particular estimarea măsurii în care medicamentul va pătrunde direct în mediu;
- (c) posibila excreție a produsului, a substanțelor active ale acestuia sau a metaboliților relevanți în mediu de către animalele tratate; persistența în aceste excremente,
- (d) eliminarea medicamentelor de uz veterinar neutilizate sau a altor deșeuri ale medicamentului.

Într-o a doua etapă, se desfășoară o anchetă specifică suplimentară privind soarta produsului și efectele acestuia asupra ecosistemelor individuale, în conformitate cu orientări consacrate. Se vor lua în considerare nivelul de expunere a mediului la produs și informațiile disponibile privind proprietățile fizice/chimice, farmacologice și/sau toxicologice ale substanței (substanțelor) în cauză, inclusiv ale metaboliților.

1.3.2. CERINȚE PRIVIND SETUL DE DATE REFERITOARE LA SIGURANȚĂ

A. Teste privind siguranța

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

A.2. Farmacologie

A.2.1 Farmacodinamică

A.2.2. Farmacocinetică

A.3. Toxicologie

A.3.1. Toxicitatea la o singură doză

A.3.2. Toxicitatea la doze repetate

A.3.3. Toleranța la specia sau speciile-țintă

A.3.4. Toxicitatea asupra reproducerii, inclusiv pentru dezvoltare

A.3.4.1. Studiul efectelor asupra reproducerii

A.3.4.2. Studiu privind toxicitatea pentru dezvoltare

A.3.5. Genotoxicitate

A.3.6. Carcinogenitate

A.4. Alte cerințe

A.4.1. Proprietățile microbiologice ale reziduurilor (posibile efecte asupra florei intestinale umane, posibile efecte asupra microorganismelor utilizate în prelucrarea industrială a alimentelor)

A.4.2. Observații la oameni

A.4.3. Dezvoltarea rezistenței

A.5. Siguranța utilizatorului

A.6. Evaluarea riscurilor pentru mediu

A.6.1. Evaluarea riscurilor pentru mediu ale medicamentelor de uz veterinar care nu conțin sau nu constau din organisme modificate genetic

A.6.2. Evaluarea riscurilor pentru mediu ale medicamentelor de uz veterinar care conțin sau constau din organisme modificate genetic

B. Teste privind reziduurile

B.1. Metabolismul și cinetica reziduurilor

B.1.1. Farmacocinetică (absorbție, distribuție, metabolism, excreție)

B.1.2. Eliminarea reziduurilor

B.2. Metoda analitică în cazul reziduurilor

1.4. DOCUMENTAȚIA PRIVIND EFICACITATEA

1.4.1. PRINCIPII DE BAZĂ ȘI CERINȚE

Se includ rezultatele testelor preclinice și ale trialurilor clinice.

Activitatea farmacologică și toleranța produsului vor fi incluse prin teste preclinice.

Trialurile clinice demonstrează sau confirmă eficacitatea medicamentului de uz veterinar în condițiile regimului de dozare pe calea de administrare și specifică indicațiile și contraindicațiile sale în funcție de specie, vârstă, rasă și sex, instrucțiunile de utilizare, precum și orice reacții adverse pe care le-ar putea avea.

Datele experimentale sunt confirmate prin date obținute în condiții normale de utilizare.

Trialurile clinice se realizează cu animale de control (trialuri clinice controlate), cu excepția cazului în care există justificări pentru a efectua trialuri clinice fără animale de control. Rezultatele privind eficacitatea ar trebui să fie comparate cu cele obținute la speciile-țintă de animale cărora le-a fost administrat un medicament de uz veterinar autorizat în Uniune pentru aceleași indicații de utilizare, la aceleași specii-țintă sau cărora li s-a administrat placebo sau niciun fel de tratament. Se raportează toate rezultatele obținute, indiferent dacă sunt pozitive sau negative.

În conceperea protocolului, în analiza și în evaluarea trialurilor clinice se utilizează principii statistice consacrate, cu excepția cazurilor în care neutilizarea lor este justificată.

Toate trialurile clinice veterinare sunt efectuate în conformitate cu un protocol detaliat.

Trialurile clinice efectuate pe teren se desfășoară în conformitate cu principiile consacrate ale bunelor practici clinice și cu respectarea principiilor privind înlocuirea, reducerea și rafinarea testării pe animale.

Înainte de începerea oricărui trial efectuat pe teren, se obține și se documentează consimțământul în cunoștință de cauză al proprietarului animalelor care urmează să fie utilizate în trial. În particular, proprietarul animalelor este informat în scris cu privire la consecințele participării animalelor în trial pentru eliminarea ulterioară a animalelor tratate sau pentru obținerea de alimente de la acestea. O copie a informării respective, contrasemnată și datată de proprietarul animalelor, se include în documentația aferentă trialului.

Exceptând cazurile în care trialul efectuat pe teren este de tip orb, dispozițiile privind etichetarea formulelor destinate utilizării în trialurile veterinare efectuate pe teren se aplică prin analogie. În toate cazurile, pe etichetă figurează, proeminent și indelebil, mențiunea „numai pentru uz în trialuri veterinare efectuate pe teren”.

1.4.2. CERINȚE PRIVIND SETUL DE DATE REFERITOARE LA EFICACITATE

A. Cerințe preclinice

- A.1. Studii care demonstrează acțiunile farmacologice;
- A.2. Studii care demonstrează mecanismele farmacodinamice care stau la baza efectului terapeutic;
- A.3. Studii care demonstrează principalul profil farmacocinetic;
- A.4. Studii care demonstrează siguranța animalului-țintă;
- A.5. Studii de investigare a rezistenței.

Dacă pe parcursul testelor apar rezultate neașteptate, acestea trebuie să fie explicate în detaliu.

B. Cerințe clinice

- B.1. Compoziția loturilor de medicamente utilizate
- B.2. Toleranța speciei sau a speciilor-țintă
- B.3. Informații bibliografice

PARTEA 2 – Cerințele tehnice pentru medicamentele biologice de uz veterinar

2.1. INTRODUCERE

Documentația tehnică include o descriere detaliată și completă a studiilor efectuate sau citate, inclusiv a metodelor utilizate. Se asigură faptul că datele disponibile sunt relevante și de o calitate suficientă pentru a îndeplini cerințele.

Datele prezentate sunt suficiente pentru a stabili:

- dozele pentru diferitele specii de animale cărora le este destinat medicamentul de uz veterinar, forma farmaceutică, metoda și calea de administrare și perioada de valabilitate propusă;
- motivele oricăror măsuri de precauție și siguranță care trebuie luate pentru depozitarea medicamentului veterinar, pentru administrarea acestuia la animale și pentru eliminarea

deșeurilor sale, împreună cu o indicație referitoare la riscurile pe care le-ar putea prezenta medicamentul de uz veterinar pentru mediu, pentru sănătatea publică și a animalelor;

- o indicare a perioadei de așteptare în cazul medicamentelor de uz veterinar destinate speciilor de la care se obțin alimente;

- indicațiile terapeutice, contraindicațiile și evenimentele adverse.

Cererea conține o descriere a metodelor de testare utilizate de fabricant, a rezultatelor testelor farmaceutice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice) și ale testelor privind siguranța, inclusiv ale testelor prin care se evaluează riscurile potențiale la adresa mediului determinate de medicament. Acest impact se studiază și se ia în considerare de la caz la caz în cadrul dispozițiilor specifice menite să-l limiteze. În plus, se prezintă și rezultatele testelor privind reziduurile, ale testelor preclinice și ale trialurilor clinice.

Testele farmacologice, toxicologice, privind reziduurile și siguranța se efectuează în conformitate cu dispozițiile referitoare la buna practică de laborator (BPL) stabilite în Directiva 2004/10/CE și în Directiva 2004/9/CE.

Experimentele pe animale, cu excepția trialurilor clinice, se desfășoară în conformitate cu Directiva 2010/63/UE.

Evaluarea riscurilor pentru mediu determinate de diseminarea medicamentelor de uz veterinar care conțin sau constau în organisme modificate genetic (OMG-uri) în sensul articolului 2 din Directiva 2001/18/CE se include în dosar Informațiile se prezintă în conformitate cu dispozițiile Directivei 2001/18/CE.

Dacă este necesar, cererea include informații cu privire la sistemul de farmacovigilență.

Pentru cererile depuse în vederea examinării prin procedura centralizată, la depunerea dosarului trebuie utilizate formatele puse la dispoziție de agenție.

2.2. DOCUMENTAȚIA PRIVIND CALITATEA

2.2.1. PRINCIPII DE BAZĂ ȘI CERINȚE

Toate procedurile de testare analitică trebuie să fie descrise cu detalii suficiente pentru a permite repetarea procedurilor, dacă este necesar (de exemplu, de către un laborator oficial). Toate procedurile trebuie să fie validate de către solicitant și trebuie să fie furnizate rezultatele studiilor de validare.

Cererile privind substanțele imunologice conțin informații cu privire la diluanții necesari pentru a realiza vaccinul final.

Un medicament imunologic de uz veterinar este considerat un singur produs chiar și în cazul în care sunt necesari mai mulți diluanți, pentru a se putea prepara diferite preparate de produs finit, care pot fi destinate administrării pe căi diferite sau prin metode de administrare diferite. Diluanții pot fi ambalați împreună cu flacoanele de vaccin sau separat.

2.2.2. CERINȚE PRIVIND SETUL DE DATE REFERITOARE LA CALITATE

A. Compoziția calitativă și cantitativă

A.1. Date calitative

A.2. Terminologia uzuală

A.3. Date cantitative

A.4. Dezvoltarea produsului

A.5. Recipiente

B. Descrierea metodei de fabricație

C. Producția și controlul materiilor prime

C.1. Materiile prime listate în farmacopei

C.2. Materiile prime nelistate într-o farmacopee

C.2.1. Materiile prime de origine biologică

C.2.2. Materiile prime de origine nebiologică

C.2.3. Măsurile specifice privind prevenirea transmiterii encefalopatiilor spongiforme ale animalelor

D. Testele de control pe parcursul procesului de fabricație

E. Testele de control pe produsul finit

E.1. Caracteristicile generale ale produsului finit

E.2. Identificarea substanței (substanțelor) active

E.3. Titrul sau potența lotului

E.4. Identificarea și analiza adjuvanților

E.5. Identificarea și analiza componentelor excipienților

E.6. Teste privind siguranța

E.7. Testul privind sterilitatea și puritatea

E.8. Umiditatea reziduală

E.9. Inactivare

F. Uniformitatea loturilor

G. Testele privind stabilitatea

H. Alte informații privind organismele modificate genetic

2.3. DOCUMENTAȚIA PRIVIND SIGURANȚA

2.3.1. PRINCIPII DE BAZĂ ȘI CERINȚE

Studiile privind siguranța se realizează pe specia sau speciile-țintă.

Testele privind siguranța indică riscurile potențiale prezentate de medicamentul biologic de uz veterinar care ar putea apărea la animale în condițiile de utilizare propuse. Riscurile se evaluează în raport cu beneficiile potențiale ale medicamentului. Studiile relevante sunt însoțite de certificate de conformitate cu bunele practici de laborator.

Documentația privind siguranța se utilizează pentru evaluarea riscurilor care ar putea rezulta în urma expunerii oamenilor la medicamentul de uz veterinar, de exemplu în timpul administrării acestuia la animale.

În cazul în care medicamentele imunologice de uz veterinar constau din organisme vii, mai ales cele care ar putea fi eliminate de animalele vaccinate, se evaluează riscul potențial pentru animalele nevaccinate din aceeași specie sau din oricare altă specie potențial expusă. În cazul tulpinilor vii din vaccin care pot fi zoonotice, se evaluează riscul pentru oameni.

Evaluarea riscului pentru mediu menționează posibilele efecte dăunătoare pe care utilizarea medicamentului le-ar putea avea pentru mediu și identifică orice măsuri de precauție care ar putea fi necesare pentru a reduce astfel de riscuri.

Evaluarea se desfășoară în mod normal în două etape. Detaliile evaluării se furnizează în conformitate cu orientări consacrate. Prima etapă a evaluării se efectuează întotdeauna și indică expunerea potențială a mediului la produs, precum și nivelul de risc asociat unei asemenea expuneri, luând în considerare, în special, următoarele elemente:

- specia sau speciile de animale-țintă și modelul de utilizare propus;
- metoda de administrare, în particular estimarea măsurii în care medicamentul va pătrunde direct în mediu;
- posibila excreție de către animalele tratate a produsului și a substanțelor sale active în mediu și persistența în aceste excremente;
- eliminarea produsului neutilizat sau a deșeurilor acestuia.

În cazul în care concluziile primei etape indică expunerea potențială a mediului la produs, solicitantul trece la a doua etapă și evaluează riscul (riscurile) potențial(e) pe care medicamentul de uz veterinar le poate avea pentru mediu. Dacă este necesar, se realizează studii suplimentare privind impactul produsului asupra solului, apei, aerului, sistemelor acvatice, altor organisme decât cele țintă).

2.3.2. CERINȚE PRIVIND SETUL DE DATE REFERITOARE LA SIGURANȚĂ

A. Teste preclinice

- A.1. Siguranța administrării unei singure doze
- A.2. Siguranța unei singure administrări a unei supradoze
- A.3. Siguranța administrării repetate a unei doze
- A.4. Examinarea performanței reproductive
- A.5. Examinarea funcțiilor imunologice
- A.6. Cerințe speciale pentru vaccinurile conținând organisme vii
 - A.6.1. Răspândirea tulpinii din vaccin
 - A.6.2. Diseminarea în animalul vaccinat

A.6.3. Reversia la virulență a organismelor atenuate din vaccinuri

A.6.4. Proprietățile biologice ale tulpinii din vaccin

A.6.5. Recombinarea sau rearanjarea genomică a tulpinilor

A.7. Siguranța utilizatorului

A.8. Teste privind reziduurile

A.9. Interacțiuni cu alte medicamente de uz veterinar

B. Trialuri clinice

C. Evaluarea riscului pentru mediu

D. Evaluarea necesară în cazul medicamentelor de uz veterinar care conțin sau constau din organisme modificate genetic

2.4. DOCUMENTAȚIA PRIVIND EFICACITATEA

2.4.1. PRINCIPII DE BAZĂ ȘI CERINȚE

Toate studiile privind eficacitatea se realizează în conformitate cu un protocol detaliat și temeinic elaborat, care este înregistrat în scris înaintea începerii studiului. Sunt necesare proceduri scrise sistematice prestabilite pentru organizarea, efectuarea, colectarea datelor, documentarea și verificarea trialurilor privind eficacitatea.

Toate studiile și trialurile privind eficacitatea sunt descrise cu detalii suficient de precise, astfel încât să poată fi reproduse în studiile și trialurile de control realizate la cererea autorităților competente.

Studiile privind eficacitatea efectuate în laborator sunt trialuri controlate, incluzându-se animale de control netratate, cu excepția cazului în care nu este justificat din motive de bunăstare a animalelor și deoarece eficacitatea se poate dovedi prin alte metode. În general, aceste studii în laborator sunt sprijinite prin trialuri efectuate în condiții de teren, incluzându-se animale de control netratate.

2.4.2. CERINȚE PRIVIND SETUL DE DATE REFERITOARE LA EFICACITATE

A. Teste preclinice

A.1. Date referitoare la calitatea loturilor de medicamente utilizate

A.2. Descrierea studiului

B. Trialuri clinice

B.1. Date referitoare la calitatea loturilor de medicamente utilizate

B.2. Descrierea trialului

C. Informații bibliografice

2.5. DOSARELE STANDARD ALE ANTIGENULUI DIN VACCIN

Un dosar standard pentru antigenul din vaccin înseamnă o parte autonomă a unui dosar aferent unei cereri de acordare a unei autorizații de introducere pe piață pentru un vaccin, care conține toate informațiile relevante referitoare la calitate pentru fiecare dintre substanțele active din medicamentul de uz veterinar respectiv. Partea autonomă poate fi comună unuia sau mai multor vaccinuri monovalente și/sau combinate prezentate de același solicitant sau titular de autorizație de introducere pe piață.

2.6. DOSARE PENTRU TULPINI MULTIPLE

Pentru vaccinurile împotriva febrei aftoase, gripei aviare și bolii limbii albastre se prezintă un dosar pentru tulpini multiple.

Un dosar pentru tulpini multiple înseamnă un singur dosar care conține datele relevante pentru o singură evaluare științifică amănunțită a diferitelor opțiuni de tulpini sau combinații de tulpini care să permită autorizarea vaccinurilor împotriva virusurilor cu variabilitate antigenică.

PARTEA 3 – Cerințele tehnice pentru medicamentele homeopatice de uz veterinar

3.1. INTRODUCERE

Cerințele descrise în partea 1 se aplică medicamentelor homeopatice de uz veterinar menționate la articolul 88, cu următoarele modificări.

3.2. CALITATEA

3.2.1. TERMINOLOGIE

Denumirea în limba latină a materiei prime homeopatice descrise în dosarul aferent cererii de acordare a autorizației de introducere pe piață este în conformitate cu denumirea în limba latină din Farmacopeea europeană sau, în absența acesteia, dintr-o farmacopee oficială a unui stat membru. Dacă este relevant, se furnizează denumirea tradițională (denumirile tradiționale) utilizată(e) în fiecare stat membru.

3.2.2. CONTROLUL MATERIILOR PRIME

Informațiile și documentele referitoare la materiile prime și anume toate materiile utilizate din prima etapă de producție a materiilor prime homeopatice până la diluția finală destinată încorporării în medicamentul homeopatic finit de uz veterinar, care însoțesc cererea se completează cu date suplimentare referitoare la materiile prime homeopatice.

Cerințele generale privind calitatea se aplică tuturor materiilor prime și materiilor neprelucrate, precum și etapelor intermediare ale procesului de fabricație până la diluția finală destinată încorporării în medicamentul homeopatic finit. În cazul prezenței unei componente toxice, se verifică dacă ea este prezentă în diluția finală, dacă este posibil. Cu toate acestea, în cazul în care nu este posibil din cauza unui grad înalt de diluție, verificarea prezenței

componentei toxice se realizează, în mod normal, într-o etapă anterioară. Fiecare etapă a procesului de fabricație, de la utilizarea materiilor prime până la realizarea diluției finale destinată încorporării în medicamentul finit, se descrie amănunțit.

În cazul în care intervin diluții, etapele de diluare menționate se desfășoară în conformitate cu metodele de fabricație homeopatică descrise în monografia relevantă din Farmacopeea europeană sau, în absența acesteia, într-o farmacopee oficială a unui stat membru.

3.2.3. TESTELE DE CONTROL PRIVIND MEDICAMENTUL FINIT

Solicitantul justifică în mod corespunzător orice excepție de la cerințele generale privind calitatea.

Se realizează identificarea și analiza tuturor constituenților care are putea avea un efect toxic. 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 medicamentul finit, calitatea se demonstrează prin validarea completă a procesului de fabricație și de diluare.

3.2.4. TESTELE PRIVIND STABILITATEA

Stabilitatea produsului finit se demonstrează. În general, datele referitoare la stabilitate pentru materiile prime homeopatice sunt transferabile diluțiilor sau potențărilor acestora. În cazul în care nu este posibilă identificarea sau analiza substanței active din cauza gradului de diluție, pot fi acceptate datele referitoare la stabilitate ale formei farmaceutice.

3.3. SIGURANȚA

Cerințele privind siguranța prevăzute în partea 1 se aplică înregistrării medicamentelor homeopatice de uz veterinar menționate la articolul 88 fără a se aduce atingere dispozițiilor Regulamentului (CE) nr. 470/2009 pentru substanțele incluse în materiile prime homeopatice destinate administrării la specii de animale de la care se obțin alimente.

Lipsa oricărei informații se justifică, de exemplu se justifică de ce se susține că se demonstrează existența unui nivel acceptabil de siguranță deși unele studii lipsesc.

ANEXA III

Cerinte privind dosarele simplificate și reduse aferente cererilor de acordare a unei autorizații de introducere pe piață

1. Medicamente generice de uz veterinar

Cererile privind medicamentele generice de uz veterinar conțin documentația menționată în anexa I, datele referitoare la calitate și date care demonstrează că produsul are aceeași compoziție calitativă și cantitativă în substanțe active și aceeași formă farmaceutică ca și medicamentul de referință, precum și date care demonstrează bioechivalența cu medicamentul de referință.

Toate formele farmaceutice orale cu eliberare imediată sunt considerate a fi aceeași formă farmaceutică.

Fiecare afirmație din rezumatul caracteristicilor produsului despre care nu se cunoaște că rezultă din proprietățile medicamentului și/sau ale grupului terapeutic din care acesta face parte sau nu care poate fi dedusă din proprietățile respective se discută în expunerile generale

și în rezumatele datelor nonclinice sau clinice și se susține prin date publicate în literatura de specialitate, prin studii suplimentare sau prin ambele.

Următoarele informații sunt prezentate ca parte a unei cereri:

- motivele pentru care se susține similaritatea esențială,
- un rezumat referitor la impuritățile prezente în loturile de substanță (substanțe) activă(e), precum și la impuritățile din medicamentul finit (și, dacă este relevant, din produsele de descompunere rezultate în timpul depozitării) propusă sau propuse spre utilizare în medicament, alături de o evaluare a impurităților,
- o evaluare a studiilor de bioechivalență sau o justificare a motivului pentru care nu au fost efectuate studii,
- dacă este cazul, solicitantul furnizează date suplimentare care demonstrează echivalența siguranței și a eficacității diferitelor săruri, esterii sau derivați ale/ai unei substanțe active autorizate; datele respective includ dovezi din care reiese că nu există modificări ale proprietăților farmacocinetice sau farmacodinamice ale fracțiunii terapeutice și/sau modificări ale toxicității care ar putea influența profilul de siguranță/eficacitate.

Pentru medicamentele generice de uz veterinar destinate administrării intramusculare, subcutanate sau transdermice, se furnizează următoarele date suplimentare:

- dovezi prin care să se demonstreze o eliminare echivalentă sau diferită a reziduurilor de la locul de administrare, care poate fi susținută cu studii adecvate privind eliminarea reziduurilor,
- dovezi prin care să se demonstreze toleranța animalelor-țintă la locul de administrare, care poate fi susținută cu studii adecvate privind toleranța animalelor-țintă.

2. Medicamente biologice similare de uz veterinar

În cazul în care un medicament biologic de uz veterinar care este similar unui medicament biologic de uz veterinar de referință nu îndeplinește condițiile din definiția medicamentului generic, informațiile care trebuie transmise nu se limitează la datele farmaceutice, chimice și biologice, fiind necesară suplimentarea lor cu date privind bioechivalența și biodisponibilitatea. În astfel de cazuri, se furnizează date suplimentare, în particular privind siguranța și eficacitatea medicamentului.

3. Cereri susținute bibliografic

Pentru medicamentele de uz veterinar care conțin una sau mai multe substanțe active cu „utilizare veterinară consacrată” astfel cum se menționează la articolul 20, cu eficacitate documentată și cu un nivel acceptabil de siguranță, sunt necesare următoarele:

- A. Informațiile din anexa I.
- B. Datele referitoare la calitate
- C. Bibliografia științifică detaliată referitoare la toate aspectele de siguranță și de eficacitate.
- D. Experiența ulterioară introducerii pe piață cu alte produse care conțin aceiași constituenți.

Nu se permite trimiterea la literatura științifică în conformitate cu punctul 1 în cazul în care cererea se referă la o nouă indicație a unei substanțe cu utilizare consacrată.

Rapoartele de evaluare publicate de agenție ca urmare a evaluării cererilor privind limitele maxime pentru reziduuri în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009 pot fi utilizate ca literatură de specialitate corespunzătoare menționată la punctul 1, în particular pentru a demonstra siguranța substanței active.

4. Medicamente de uz veterinar în combinație

Pentru medicamentul de uz veterinar în combinație se furnizează datele descrise în anexa II. Nu este necesar să se furnizeze studii privind siguranța și eficacitatea fiecărei substanțe active. Cu toate acestea, este posibil să se includă informații privind fiecare substanță care face obiectul cererii referitoare la o combinație fixă.

Transmiterea datelor privind fiecare substanță activă, împreună cu studiile necesare privind siguranța utilizatorilor și eliminarea reziduurilor, precum și cu trialurile clinice efectuate cu medicamentul în combinație fixă, poate fi considerată o justificare adecvată a omiterii datelor privind medicamentul 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 existența unor interacțiuni care ar putea crește gradul de toxicitate.

Dacă este cazul, se furnizează informații cu privire la sediile de fabricație, precum și la evaluarea siguranței agenților auxiliari.

5. Cererile pentru autorizații care necesită acordarea consimțământului în cunoștință de cauză

Cererile înaintate în baza articolului 19 conțin datele descrise în anexa I, cu condiția ca titularul autorizației de introducere pe piață pentru medicamentul original de uz veterinar să-i fi acordat solicitantului consimțământul pentru a face trimitere la dosarul conținând date referitoare la siguranța și la eficacitatea produsului respectiv. În acest caz, nu este necesar să se transmită rezumate detaliate și critice privind calitatea, siguranța și eficacitatea.

6. Documentația pentru cererile de acordare a unei autorizații de introducere pe piață în circumstanțe excepționale

Se poate acorda o autorizație de introducere pe piață sub rezerva unor condiții și restricții specifice, în baza cărora solicitantul trebuie să introducă proceduri specifice, în particular cu privire la siguranța și eficacitatea medicamentului de uz veterinar, în cazul în care, astfel cum se prevede la articolul 22, solicitantul poate demonstra că nu este în măsură să furnizeze date complete privind eficacitatea și siguranța în condiții normale de utilizare.

ANEXA IV
TABEL DE CORESPONDENȚĂ

Directiva 2001/82/CE

Directiva 2001/82/CE	Prezentul regulament
Articolul 1	Articolul 4
Articolul 2 alineatul (1)	Articolul 2 alineatul (1)
Articolul 2 alineatul (2)	Articolul 3
Articolul 2 alineatul (3)	Articolul 2 alineatele (2),(3) și (4)
Articolul 3	Articolul 2 alineatul (4)
Articolul 4 alineatul (2)	Articolul 120
Articolul 5	Articolul 5
Articolul 6	Articolul 7 alineatul (4)
Articolul 7	Articolul 119
Articolul 8	Articolele 119, articolul 121
Articolul 9	Articolul 8
Articolul 10	Articolul 115
Articolul 11	Articolele 116, articolul 117
Articolul 12	Articolul 7
Articolul 13 alineatul (1)	Articolul 16
Articolul 13 alineatele (2),(3) și (4)	Articolul 18
Articolul 13, litera (a)	Articolul 20
Articolul 13 litera (b)	Articolul 17
Articolul 13 litera (c)	Articolul 19
Articolul 14	Articolul 30
Articolul 16	Articolul 88
Articolul 17	Articolul 89
Articolul 18	Articolul 90

Articolul 19	Articolul 88
Articolul 20	Articolul 88
Articolul 21 alineatul (1) Articolul 21 alineatul (2)	Articolul 42 alineatul (1) Articolul 43
Articolul 22	Articolul 45
Articolul 23	Articolul 23, articolul 24
Articolul 24	Articolul 25
Articolul 25	Articolul 28
Articolul 26 alineatul (3)	Articolul 22
Articolul 27	Articolul 55
Articolul 27 litera (a)	Articolul 53
Articolul 27 litera (b)	Articolul 58
Articolul 28	Articolul 5 alineatul (2)
Articolul 30	Articolul 32
Articolul 31	Articolul 142
Articolul 32	Articolul 46, articolul 48
Articolul 33	Articolul 49
Articolul 35	Articolul 84
Articolul 36	Articolul 85
Articolul 37	Articolul 86
Articolul 38	Articolul 87
Articolul 39	Articolul 58
Articolul 44	Articolul 91
Articolul 45	Articolul 92
Articolul 46	Articolul 93
Articolul 47	Articolul 93
Articolul 48	Articolul 96
Articolul 50	Articolul 98

Articolul 51	Articolul 92
Articolul 52	Articolul 100
Articolul 53	Articolul 100
Articolul 55	Articolul 100
Articolul 56	Articolul 102
Articolul 58	Articolul 9, articolul 10
Articolul 59	Articolul 11
Articolul 60	Articolul 10 alineatul (3)
Articolul 61	Articolul 13
Articolul 65	Articolul 104, articolul 105
Articolul 66	Articolul 107
Articolul 67	Articolul 29
Articolul 68	Articolul 109
Articolul 69	Articolul 112
Articolul 70	Articolul 114
Articolul 71	Articolul 113
Articolul 72	Articolul 74
Articolul 73	Articolul 74
Articolul 74	Articolul 78
Articolul 75	Articolul 78
Articolul 76	Articolul 75
Articolul 78 alineatul (2)	Articolul 131
Articolul 80	Articolul 125
Articolul 81	Articolul 129
Articolul 83	Articolul 132
Articolul 84	Articolul 133
Articolul 85 alineatul (3)	Articolul 123, articolul 124

Articolul 87	Articolul 79 alineatul (2)
Articolul 88	Articolul 7 alineatul (7)
Articolul 95	Articolul 8 alineatul (2)
Articolul 95 litera (a)	Articolul 122