

Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor - ANSVSA - Normă din 31 octombrie 2007

Norma sanitară veterinară privind Codul produselor medicinale veterinare din 31.10.2007

În vigoare de la 26 noiembrie 2007

Consolidarea din data de 10 februarie 2017 are la bază publicarea din Monitorul Oficial, Partea I nr. 804bis din 26 noiembrie 2007 și include modificările aduse prin următoarele acte: Anexa 2009; Ordin 22/2011; Ordin 62/2012; Ordin 30/2015; Ordin 113/2015;

Ultimul amendament în 15 octombrie 2015. Ultima actualizare a aplicației: 10.02.2017 16:46:10. Se recomandă actualizarea aplicației.

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 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;

(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 (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;

(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 ori care poate induce o anomalie sau malformație congenitală ori care poate determina simptome permanente sau prelungite la animalele tratate;

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

(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 rezumatului caracteristicilor produsului, inclusiv utilizarea incorectă sau abuzivă a produsului;

(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](#).

(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 (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;

(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) raportul beneficiu-risc: o evaluare a efectelor terapeutice pozitive ale produsului medicinal veterinar, în raport cu riscurile definite la alin. (18);

(20) prescripție medicală veterinară - orice recomandare pentru un produs medicinal veterinar emisă de un medic veterinar, în conformitate cu legislația națională în vigoare;

(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 nebrevetată, recomandată de Organizația Mondială a Sănătății sau, dacă nu există, denumirea uzuală comună;

(23) concentrație - conținutul în substanțe active, exprimat cantitativ pe unitatea de doză, pe unitatea de volum sau greutate, în conformitate cu forma de dozare;

(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 produselor medicinale veterinare: 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 veterinare: laboratoare organizate în cadrul unităților de fabricație a produselor medicinale veterinare sau ca unități de sine stătătoare, supuse controlului realizat de Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor și de laboratoarele oficiale pentru controlul produselor medicinale veterinare.

(40) Comisia pentru autorizarea produselor medicinale veterinare: comisia constituită în cadrul Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, prin ordin al președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor, cu rol în luarea deciziilor privind acordarea, reînnoirea, modificarea, retragerea/suspendarea autorizațiilor de comercializare prin procedură națională.

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, introducerea pe piață și utilizarea furajelor medicamentate, aprobată prin Ordinul președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor [nr. 86/2013](#), ce transpune în legislația națională Directiva Consiliului 90/167/CEE din 26 martie 1990 de stabilire a condițiilor de reglementare a preparării, introducerii pe piață și utilizării furajelor cu adaos de medicamente în comunitate.

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 aceea exploatație, în aceeași localitate; Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor stabilește lista cu germenii patogeni care pot fi folosiți în acest scop;

- 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) 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, Comisia pentru autorizarea produselor medicinale veterinare poate să acorde derogări aplicabile numai pe teritoriul României de la prevederile [art. 5](#), [7](#) și [8](#); derogările sunt permise în următoarele condiții:

a) produsele să nu fie imunologice și să nu conțină substanțe a căror utilizare să necesite control veterinar;

b) producătorul, deținătorul avizului de comercializare, distribuitorul și utilizatorul final, fiecare pe segmentul de competență, trebuie să ia toate măsurile pentru a preveni utilizarea neautorizată a acestor produse pentru alte specii de animale. Aceste produse vor fi ambalate la doze exclusiv destinate speciilor respective.

(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, după aprobarea acestuia de către Comisia pentru autorizarea produselor medicinale veterinare; aceste produse 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.

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 emise de Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, în conformitate cu prezenta normă sanitară veterinară ori în baza unei autorizații de comercializare acordate conform Regulamentului (CE) [nr. 726/2004](#) al Parlamentului European și al Consiliului. Autorizația de comercializare se emite în baza hotărârii luate de către Comisia pentru autorizarea produselor medicinale veterinare, cu excepția produselor care fac obiectul procedurilor de recunoaștere mutuală și descentralizată, pentru care emiterea autorizației se va face la încheierea procedurii. 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.

(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. \(1\) - \(4\)](#).

(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 cuprinse în tabelul nr. 1 "Substanțe autorizate" din anexa la Regulamentul (UE) [nr. 37/2010](#).

(2) În cazul în care o modificare a anexelor la Regulamentul (UE) nr. 37/2010 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.

(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.

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.

Autorizația provizorie de utilizare se solicită de către medicii veterinari de liberă practică organizați în condițiile legii, cu avizul direcției sanitar-veterinare și pentru siguranța alimentelor județene, respectiv a municipiului București, în ceea ce privește necesitatea efectuării vaccinării în cauză, cu respectarea legislației specifice în vigoare. De asemenea, introducerea și distribuția temporară a acestor produse în România se poate efectua prin distribuitori autorizați, numai cu acordul Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor.

(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. - (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](#).

(3) Cererea de aprobare a desfășurării studiului clinic pe teritoriul României se depune la Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor și trebuie să cuprindă următoarele informații:

- a)** denumirea produsului de studiat și cantitatea;
- b)** numărul și identificarea animalelor care vor fi incluse în studiul clinic;
- c)** acceptul deținătorului animalelor care vor fi incluse în studiul clinic și al medicului veterinar de liberă practică organizat în condițiile legii din unitățile sanitar-veterinare de asistență implicate în studiul clinic;
- d)** protocolul privind desfășurarea studiului clinic.

(4) Aprobarea studiilor clinice se acordă cu condiția ca animalele de la care se obțin alimente și care sunt utilizate în studiile clinice să nu intre în lanțul alimentar, cu excepția următoarelor situații:

- a)** produsul testat este un produs medicinal veterinar autorizat la speciile de la care se obțin alimente și care sunt utilizate în studiul clinic, iar perioada de așteptare stabilită în rezumatul caracteristicilor produsului este respectată;
- b)** produsul testat este un produs medicinal veterinar autorizat la specii-țintă, altele decât speciile de la care se obțin alimente și care sunt utilizate în studiul clinic, cu respectarea perioadei de așteptare stabilite în conformitate cu prevederile art. 11 [alin. \(2\)](#).

c) produsul testat conține numai substanțe farmacologic active pentru care nu se cer limite maxime de reziduuri.

În acest sens, după caz, deținătorul animalelor de la care se obțin alimente și care fac obiectul studiului clinic trebuie să declare excluderea acestora din lanțul alimentar. Cantitatea produselor de studiat și numărul animalelor la care vor fi administrate produsele medicinale veterinare trebuie să fie limitate și temeinic justificate.

(5) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor emite o decizie privind desfășurarea unui studiu clinic în termen de 60 de zile de la primirea unei cereri. Studiile clinice se desfășoară ținându-se seama de

standardele stabilite în ghidurile internaționale privind buna practică clinică, elaborate în cadrul Cooperării internaționale privind armonizarea cerințelor tehnice referitoare la înregistrarea produselor medicinale veterinare.

(6) Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor poate interzice desfășurarea studiilor clinice cu produse biologice în situațiile prevăzute la art. 75 alin (1).

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) 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.

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 consumului uman, în conformitate cu prevederile normelor aprobate prin Ordinul ministrului agriculturii, pădurilor și dezvoltării rurale nr. 464/2006, cu modificările ulterioare.

**) Potrivit art. I, pct. 8 din Ordinul președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. 22/2011, la art. 10 din Norma sanitară veterinară privind Codul produselor medicinale veterinare, aprobată prin Ordinul președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. 187/2007, publicat în*

Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 804 și 804 bis din 26 noiembrie 2007, cu modificările ulterioare, alin. (3) se modifică.

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 exploatare 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 tabelul nr. 1 "Substanțe autorizate" din anexa la Regulamentul (UE) [nr. 37/2010](#) 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 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 cuprinse în tabelul nr. 1 "Substanțe autorizate" din anexa la Regulamentul (UE) nr. 37/2010, 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 . - Introducerea în țară a produselor medicinale veterinare neautorizate este interzisă, cu excepția următoarelor cazuri:

- a)** deținătorul unei autorizații de comercializare poate introduce în țară substanțe active dacă acestea intră ca materie primă în procesul de fabricație a unui produs medicinal veterinar autorizat pentru comercializare;
- b)** deținătorul unei autorizații de fabricație poate introduce în țară substanțe active dacă acestea intră ca materie primă în procesul de fabricație a unui produs medicinal veterinar pe care producătorul este autorizat să îl fabrice;
- c)** un distribuitor autorizat de produse medicinale veterinare poate introduce în țară un produs medicinal veterinar neautorizat exclusiv pentru a fi reexportat;
- d)** un distribuitor autorizat sau un medic veterinar de liberă practică ce își desfășoară activitatea conform prevederilor Legii nr. 160/1998 pentru organizarea și exercitarea profesiei de medic veterinar, republicată, poate introduce în țară un

produs medicinal veterinar autorizat pentru comercializare în alt stat membru al Uniunii Europene, în scopul utilizării conform prevederilor [art. 7-11](#); introducerea în țară a acestor produse se realizează numai după solicitarea acordului Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor direct de către medicul veterinar sau prin intermediul unui distribuitor autorizat, dacă produsul medicinal veterinar este autorizat în alt stat membru sau într-o țară terță.

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 tabelul nr. 1 "Substanțe autorizate" din anexa la Regulamentul (UE) [nr. 37/2010](#), 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 minimum 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 (UE) [nr. 37/2010](#). 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 [nr. 1](#), care face parte integrantă din prezenta normă sanitară veterinară, și trebuie să conțină următoarele informații:

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 constituenților produsului medicinal veterinar, inclusiv denumirea internațională nebrețată 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 tabelul nr. 1 "Substanțe autorizate" din anexa la Regulamentul (UE) nr. 37/2010, 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, esteri, eteri, izomeri, amestecuri de izomeri, 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 nr. 1, cu liniile directoare și ghidurile aplicabile. Nu se pot prezenta rezultatele altor teste și experimente din dosarul produsului medicinal veterinar de referință.

(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 nr. 1. În acest caz, solicitantul trebuie să prezinte date din literatura științifică adecvată.

(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 (UE) nr. 37/2010, 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 (UE) nr. 37/2010 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. - 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.

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 prevăzute în anexa [nr. 1](#).
- (3) Un curriculum vitae concis al persoanei la care se referă [alin. \(1\)](#) va fi anexat la finalul acestui raport.

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 stabilește procedura 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 ai căror constituenți activi sunt menționați în tabelul nr. 1 "Substanțe autorizate" din anexa la Regulamentul (UE) nr. 37/2010, 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 (UE) nr. 37/2010, 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 Europeană sau, în lipsa acesteia, în farmacopeile oficiale utilizate în prezent în statele membre;

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 cauză, 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 emiterea autorizațiilor de comercializare pentru produsele medicinale veterinare, în România, este Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar. Emiterea autorizațiilor de comercializare de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar se realizează în baza hotărârilor Comisiei pentru autorizarea produselor medicinale veterinare, pentru toate produsele care fac obiectul procedurii naționale independente. Emiterea autorizațiilor de comercializare pentru produsele medicinale veterinare care fac obiectul procedurilor descentralizată și recunoaștere mutuală se realizează de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar la finalizarea procedurii europene. Procedura pentru acordarea autorizației de comercializare pentru un produs medicinal veterinar trebuie să dureze maximum 210 zile de la depunerea unei solicitări valide. 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](#).

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. - (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, de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, în termen de 5 zile de la adoptarea unei decizii de către Comisia pentru autorizarea produselor medicinale veterinare.

(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 produsului medicinal veterinar. Numărul alocat de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar 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.

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.

(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 publică 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 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; modificările de importanță majoră de tip II în termenii autorizației de comercializare trebuie

autorizate de către Comisia pentru autorizarea produselor medicinale veterinare, cu excepția celor care fac obiectul procedurilor de recunoaștere mutuală și descentralizată care vor fi aprobate direct de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, la finalul procedurii europene.

(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 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.

(4) Pentru ca raportul beneficiu - risc să fie evaluat în mod continuu, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar poate solicita, în mod justificat, deținătorului autorizației de comercializare să furnizeze date ce demonstrează că raportul beneficiu - risc 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) Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să furnizeze anual toate datele privind:

- a) distribuitorii primari responsabili de punerea pe piață din România a produsului medicinal veterinar;
- b) volumul vânzărilor produsului medicinal veterinar și orice date pe care le deține referitoare la cantitățile prescrise; datele privind volumul vânzărilor de produse medicinale veterinare care conțin antimicrobiene trebuie transmise la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, până la data de 15 martie a fiecărui an, în formatul stabilit de EMA, urmărind cerințele rețelei European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC); Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar centralizează datele și le transmite la EMA.

Art. 32¹. - (1) Orice modificare majoră în termenii unei autorizații de comercializare a unui produs medicinal veterinar acordate conform prevederilor prezentei norme sanitare veterinare trebuie aprobată de către Comisia pentru autorizarea produselor medicinale veterinare, cu excepția celor care fac obiectul procedurii descentralizate sau de recunoaștere mutuală, care sunt aprobate de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar la finalizarea procedurii europene. 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, cu modificările și completările ulterioare.

(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.

(3) Modificările la autorizațiile de comercializare, aprobate, cu ocazia reînnoirii sau cu ocazia aprobării unei cereri de variație/extindere, trebuie să fie implementate de către deținătorul autorizației de comercializare în cel mult 6 luni de la data emiterii documentelor care certifică aprobarea modificărilor respective.

Art. 33. - (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 beneficiu - risc de către Comisia pentru autorizarea produselor medicinale veterinare, cu excepția produselor care fac obiectul procedurii descentralizate sau de recunoaștere mutuală, care sunt aprobate de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice

și Medicamentelor de Uz Veterinar la finalizarea procedurii europene. 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 lista consolidată a tuturor documentelor prezentate referitoare la calitate, siguranță și eficacitate, inclusiv toate modificările aduse după acordarea autorizației de comercializare. Orice actualizare a documentației tehnice se va depune și evalua înainte de solicitarea pentru obținerea reînnoirii autorizației de comercializare sau după finalizarea procedurii de reînnoire și acordarea autorizației de comercializare. Aceste actualizări vor face obiectul unei modificări în termenii unei autorizații de comercializare. Responsabilitatea actualizării documentației tehnice este a deținătorului 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 sau, după caz, Comisia pentru autorizarea produselor medicinale veterinare 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) își pierde valabilitatea orice autorizație de comercializare care în termen de 3 ani de la data acordării nu este urmată de punerea pe piață a produsului medicinal veterinar în statul membru care a acordat autorizația.

(5) Prin derogare de la prevederile alin. (1), o autorizație de comercializare își pierde valabilitatea atunci când produsul nu mai este prezent pe piață pe o perioadă de 3 ani consecutiv în statul membru care a acordat autorizația.

(6) Prevederile alin. (4) și (5) nu se aplică autorizațiilor de comercializare ale produselor medicinale veterinare destinate exclusiv exportului.

(7) Comisia pentru autorizarea produselor medicinale veterinare poate să acorde derogări de la prevederile alin. (4) și (5) în situațiile prevăzute la art. 25 și 26 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. Astfel de derogări trebuie să fie temeinic justificate și se acordă la solicitarea deținătorului autorizației de comercializare.

(8) Produsele medicinale veterinare pentru care s-au depus în termenul prevăzut la alin. (2) cereri de reînnoire a autorizației de comercializare pot fi menținute pe piață până la soluționarea cererii de reînnoire a autorizației conform Ghidului privind procesul de reînnoire a autorizațiilor de comercializare acordate prin procedură națională prevăzut în anexa nr. 6 care face parte integrantă din prezenta normă sanitară veterinară.

(9) Procedura de autorizare de comercializare a unui produs medicinal veterinar este anulată ca urmare a retragerii cererii solicitantului.

(10) În cazul prevăzut la alin. (9), toate documentele depuse se restituie solicitantului în termen de 30 de zile.

(11) Produsele medicinale veterinare a căror autorizație de comercializare a expirat sau pentru care a fost anulată procedura de reînnoire pot fi menținute pe piața din România maximum 6 luni de la notificarea transmisă de Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar deținătorului autorizației de comercializare cu privire la aceste măsuri.

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 beneficiu - risc al 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 sau, după caz, Comisia pentru autorizarea produselor medicinale veterinare 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 corectitudinea documentelor și a datelor prezentate.

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, închide 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 cauză, 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 plenare 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) 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.

(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 Comisia pentru autorizarea produselor medicinale veterinare decide asupra eliberării autorizației de comercializare.

Art. 46¹². - În cazul în care Comisia de autorizare a produselor medicinale veterinare decide autorizarea, 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 Comisiei pentru autorizarea produselor medicinale veterinare, solicitantul este anunțat în scris de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar despre respingerea autorizării produsului medicinal veterinar în cauză.

(2) În termen de 30 de zile de la primirea notificării 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 solicită convocarea Comisiei pentru autorizarea produselor medicinale veterinare, în vederea analizei și comunicării deciziei privind soluționarea contestației.

(4) Solicitantul poate contesta răspunsul Comisiei pentru autorizarea produselor medicinale veterinare prevăzut la alin. (3).

(5) În vederea soluționării contestațiilor, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar poate solicita consultanță științifică Comitetului pentru produse medicinale veterinare, în conformitate cu prevederile legale în vigoare.

(6) Decizia privind respingerea autorizării produsului medicinal veterinar poate fi contestată potrivit prevederilor legale în vigoare.

Art. 46¹⁴. - Autorizația de comercializare poate fi reînnoită la cererea deținătorului acesteia conform prevederilor [art. 33](#). Activitatea de evaluare aferentă procedurii de reînnoire se desfășoară pe o perioadă de maximum 90 de zile, cu posibilitatea de a fi întreruptă pentru 45 de zile, sau prelungită până la 60 de zile. În cazul în care pe parcursul procedurii de reînnoire deținătorul autorizației de comercializare nu răspunde în termen de 45 de zile la notificările Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, procedura de reînnoire este anulată.

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 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.

(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, echipamente tehnice și posibilități de control corespunzătoare 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;

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](#), 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 în conformitate cu prevederile [art. 55](#).

(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.

(2) Autorizația de fabricație se acordă numai pentru spațiile, produsele medicinale veterinare și formele farmaceutice specificate în solicitarea respectivă și este valabilă 3 ani de la data ultimei evaluări a unității pentru buna practică de fabricație.

Art. 50. - 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.

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

c) să notifice anticipat autorităţii competente informaţiile privind modificările pe care doreşte să le efectueze în datele furnizate conform art. 48. Autoritatea Naţională Sanitară Veterinară şi pentru Siguranţa Alimentelor trebuie să fie informată imediat dacă persoana calificată menţionată la art. 56 este înlocuită în mod neprevăzut;

d) să permită reprezentanţilor autorităţii competente accesul în orice moment în unităţile sale,

e) să permită persoanei calificate, menţionată la art. 56 să-şi îndeplinească atribuţiile de serviciu, prin punerea la dispoziţia acestora a tuturor mijloacelor necesare;

f) să respecte principiile şi regulile de bună practică de fabricaţie pentru produse medicinale veterinare şi să utilizeze ca materii prime numai substanţele active fabricate conform regulilor de bună practică de fabricaţie pentru materii prime;

g) să păstreze evidenţa produselor medicinale veterinare furnizate de acesta, inclusiv probe, conform legislaţiei ţărilor de destinaţie. Pentru fiecare tranzacţie, indiferent dacă face sau nu obiectul unei plăţi, trebuie înregistrate următoarele informaţii:

(i) data;

(ii) denumirea produsului medicinal veterinar;

(iii) cantitatea furnizată;

(iv) numele şi adresa destinatarului;

(v) numărul lotului.

h) Evidenţele menţionate la lit. g) trebuie păstrate cel puţin 3 ani şi puse la dispoziţia autorităţilor competente în vederea inspecţiei.

Art. 54. - În scopul prezentei norme sanitare veterinare, fabricarea substanţelor active utilizate ca materii prime include atât fabricaţia parţială sau totală ori importul unei substanţe active utilizate ca materie primă, aşa cum este definită în partea a II-a lit. C a anexei nr. 1, cât şi diferitele procese de divizare, ambalare sau prezentare ce precedă încorporarea într-un produs medicinal veterinar, inclusiv reambalarea, efectuate de furnizorii de materii prime.

Art. 55. - (1) Autoritatea Naţională Sanitară Veterinară şi pentru Siguranţa Alimentelor aplică prevederile ghidurilor publicate de Comisia Europeană privind forma şi conţinutul autorizaţiei prevăzute la art. 47 alin. (1), a rapoartelor prevăzute la art. 84 alin. (5), forma şi conţinutul certificatului de bună practică de fabricaţie prevăzut la alin. (2).

(2) Dacă în urma inspecţiei se constată că producătorul respectă principiile şi ghidurile de bună practică de fabricaţie menţionate la alin. (1), în termen de 90 de zile de la inspecţie, Autoritatea Naţională Sanitară Veterinară şi pentru Siguranţa Alimentelor emite un certificat de bună practică de fabricaţie pentru procesul de fabricaţie/forma farmaceutică produsă de fabricantul respectiv, certificat al cărui model este prevăzut în anexa nr. 5, care face parte integrantă din

prezenta normă sanitară veterinară. 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.

Art. 56. - (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).

Art. 57. - (1) Persoana calificată prevăzută la art. 56 [alin. \(1\)](#) îndeplinește condițiile de calificare specificate la alin. (2)-(8).

(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 și își îndeplinește atribuțiile, în contextul procedurilor prevăzute la art. 60, pentru următoarele:

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, fiind interzisă livrarea lotului înainte de eliberarea seriei;

b) în cazul produselor medicinale veterinare provenite din țări terțe, 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) Aprobarea 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 ștanțate lizibile, în conformitate cu prevederile **art. 12-17** și cu rezumatul caracteristicilor produsului, următoarele informații:

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 medicală veterinară»;

(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 nr. 1 se aplică datelor menționate la alin. (1) lit. b) referitoare la compoziția calitativă și cantitativă în substanțe active a produselor medicinale veterinare.

(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 reținere 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.

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. - În cazul în care 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, Comisia pentru autorizarea produselor medicinale veterinare poate decide suspendarea sau retragerea autorizației 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 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.

(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 eliberarea produselor medicinale veterinare, care servesc protecției sănătății publice și a animalelor, trebuie solicitată o prescripție medicală veterinară pentru eliberarea:

- 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 fabricantilor 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 cauză, 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 interferă 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) 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.

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 cauză, 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 acestuia sau cel puțin o dată la 6 luni în timpul primilor 2 ani de la punerea pe piață sau o dată pe an în următorii doi ani. În continuare, rapoartele se depun la intervale de 3 ani, precum și la cererea acestuia. Rapoartele de siguranță actualizate periodic trebuie să includă o evaluare științifică a balanței beneficiu-risc al produsului medicinal veterinar. Evaluarea acestora de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar va fi finalizată cu întocmirea unui Raport de evaluare și cu înregistrarea informațiilor în baza de date.

(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) Activitatea de farmacovigilență la deținătorii autorizațiilor de comercializare se verifică periodic și ori de câte ori este cazul. Inspecțiile de farmacovigilență se realizează de către echipe mixte formate din reprezentanți ai Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor, Institutului pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar și ai direcțiilor sanitar-veterinare și pentru siguranța alimentelor județene, respectiv a municipiului București, în baza unei proceduri stabilite de Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor. În cazul în care se constată că deținătorul unei autorizații de comercializare nu respectă obligațiile privind desfășurarea activității de farmacovigilență, 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 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.

(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 măsuri 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 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) «abrogat»

(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).

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, 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.

Art. 86. - (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.

Art. 87. - (1) Institutul pentru Controlul Produselor Biologice Medicamentelor de Uz Veterinar sau, în cazul produselor medicinale veterinare autorizate prin procedură națională, Comisia pentru autorizarea produselor medicinale veterinare decide suspendarea, retragerea sau modificarea autorizației de comercializare, atunci când:

a) raportul beneficiu-risc 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 Medicamentelor de Uz Veterinar sau, după caz, Comisia pentru autorizarea produselor medicinale veterinare poate decide refuzarea acordării autorizației de comercializare pentru un 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 Medicamentelor de Uz Veterinar sau, după caz, Comisia pentru autorizarea produselor medicinale veterinare poate decide suspendarea, retragerea sau modificarea autorizațiilor 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).

(4) Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar sau, în cazul produselor medicinale veterinare autorizate prin procedură națională, Comisia pentru autorizarea produselor medicinale veterinare poate decide suspendarea autorizației de comercializare atunci când deținătorul autorizației de comercializare nu transmite datele solicitate în conformitate cu prevederile art. 32 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 dispune retragerea acestuia de pe piață dacă se constată că:

- a) raportul beneficiu-risc 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 interzice distribuția și poate dispune retragerea de pe piață numai a loturilor de produse medicinale veterinare 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)** Fără a aduce atingere prevederilor alin. (2), publicitatea produselor medicinale veterinare, care se eliberează fără prescripție medicală veterinară, este permisă numai după avizarea conținutului materialului publicitar de către Institutul

pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar. Orice modificare a conținutului materialului publicitar inițial presupune o nouă avizare.

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 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.

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) Exportul produselor medicinale veterinare către țările terțe se poate realiza în baza certificatului emis de către Direcția de specialitate din cadrul Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor.

(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 al cărui model este prevăzut în anexa nr. 4 care face parte integrantă din prezenta normă sanitară veterinară sau a unui certificat al cărui format este stabilit de autoritățile dintr-o țară terță importatoare, în concordanță cu cel recomandat de Organizația Mondială a Sănătății.

(3) La eliberarea acestui certificat, Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor trebuie:

- a) să țină seama de recomandările Organizației Mondiale a Sănătății;
- b) să furnizeze rezumatul caracteristicilor produsului aprobat conform art. 29, pentru produsele medicinale veterinare destinate exportului care sunt deja autorizate în România;
- c) să verifice dacă producătorul este certificat pentru buna practică de fabricație.

(4) 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.

(5) Pentru obținerea certificatului prevăzut la alin. (1), solicitantul trebuie să depună la sediul Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor următoarea documentație:

- a) o cerere care să cuprindă:
 - (i) numele și adresa solicitantului;
 - (ii) denumirea produsului/produselor medicinale veterinare și cantitatea estimată a fi exportată;
 - (iii) numele țării importatoare;
 - b) după caz, o copie a autorizației de comercializare validă, în România;
 - c) declarație scrisă pentru a justifica lipsa autorizației de comercializare, dacă este cazul;
 - d) copie a autorizației de fabricație, dacă solicitantul este producător;
 - e) copie a rezumatului caracteristicilor produsului care să fie în concordanță cu autorizația de comercializare, în limba română și engleză;
 - f) copie a certificatului valid pentru conformitatea producătorului cu bunele practici de fabricație;
 - g) modelul certificatului de export solicitat de către țara importatoare, dacă este cazul.
- (6) Solicitantul își asumă întreaga responsabilitate pentru exactitatea traducerii textului din limba română în limba engleză.

(7) Certificatul prevăzut la anexa nr. 4 se eliberează pentru un singur produs medicinal veterinar.

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 țină cont de natura substanței testate;

b) să garanteze că limitele maxime de reziduuri stabilite de Uniunea Europeană în conformitate cu prevederile Regulamentului (UE) nr. 37/2010 nu sunt depășite în alimente.

Art. 98. - (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.

Art. 99. - Autorizarea produselor medicinale veterinare nu se supune reglementărilor privind procedura aprobării tacite.

Art. 100. - (1) Controlul respectării legislației în vigoare privind produsele medicinale veterinare, a regulilor de bună practică de fabricație pentru produsele medicinale veterinare, a regulilor de bună practică de laborator, a 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.

(2) Contravaloarea serviciilor efectuate de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, precum și cotizația anuală de menținere în vigoare a autorizației de comercializare se achită în conformitate cu prevederile lit. C din anexa nr. 1 la Ordinul președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor [nr. 96/2014](#) privind aprobarea tarifelor aplicabile în domeniul sanitar-veterinar și pentru siguranța alimentelor, cu modificările ulterioare.

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.

TITLUL X

Dispoziții tranzitorii

Art. 102. - Cererile de reînnoire a autorizațiilor de comercializare, înregistrate până la intrarea în vigoare a prezentei norme sanitare veterinare, conform art. 33 alin. (2), se soluționează de către Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, în cel mult 12 luni de la intrarea în vigoare a prezentei norme sanitare veterinare.

ANEXA Nr. 1

la norma sanitară veterinară

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 INSOȚITOR

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 MATERIELOR 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 constituentilor 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 nonbiologică**

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****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 directe 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 trebuie să specifice numărul și titlurile volumelor documentației prezentate în sprijinul cererii și să indice probele prezentate.

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 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 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 a II-a

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 protocoalelor 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.

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 nebrețată - DIN - recomandată de Organizația Mondială a Sănătății, la care se poate adăuga altă denumire nebrețată sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă;

constituenții care nu au o denumire internațională nebrețată sau o denumire științifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare 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.

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.

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 demonstra 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 demonstrare 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 procedeelor 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 nonclinice.

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 microorganisme, 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 ⁴pasajului₅ 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.

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.

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. Caracteristicile generale ale produsului finit

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, indicele de refracție. Pentru fiecare dintre aceste caracteristici și pentru fiecare caz special, solicitantul trebuie să specifice standardele și limitele de toleranță.

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/aparatura utilizate și standardele; același lucru este valabil pentru cazul în care nu este posibilă aplicarea metodelor prevăzute de aceste farmacopei.

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. Identificarea și analiza cantitativă a substanțelor active

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. 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.

2.3. 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.

2.4. 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. Procedului 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 toxicofarmacologice 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.

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.

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 a III-a

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.

A. Teste de siguranță

CAPITOLUL I

EFFECTUAREA TESTELOR

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.

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 țință.

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 țință.

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 metaboliților 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, conceperii, implantării, capacității de a duce o gestație la bun sfârșit, parturii, lactației, supraviețuirii, creșterii și dezvoltării descendentului de la fătare până la înțarcare, 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 constituienții 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.

B. Teste privind reziduurile

CAPITOLUL I

EFFECTUAREA 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 ţesuturilor comestibile sau ouă, lapte şi miere care provin de la animalele tratate este de a determina în ce condiţii şi în ce măsură reziduurile pot să persiste în produsele alimentare care provin de la aceste animale. În plus, studiile vor permite determinarea perioadei de aşteptare.

1.3. Pentru produsele medicinale veterinare destinate utilizării la animalele de la care se obţin alimente, documentaţia referitoare la reziduuri trebuie să demonstreze:

a) în ce măsură şi pe ce durată persistă reziduurile produsului medicinal veterinar sau metaboliţii acestuia în ţesuturile comestibile ale animalului tratat sau în laptele, ouăle şi/sau mierea obţinute de la acesta;

b) faptul că, pentru prevenirea oricăror riscuri pentru sănătatea consumatorului de produse alimentare obţinute de la animalele tratate sau a dificultăţilor pentru prelucrarea industrială a produselor alimentare, este posibil să se stabilească perioade de aşteptare realiste care pot fi respectate în condiţiile concrete din zootehnie;

c) faptul că metodele analitice utilizate în studiile privind reducerea reziduurilor sunt validate pentru a oferi siguranţa necesară că datele privind reziduurile sunt adecvate pentru a stabili perioada de aşteptare.

2. Metabolism şi cinetica reziduurilor.

2.1. Farmacocinetica - absorbţie, distribuţie, metabolism, excreţie.

2.1.1. Se va prezenta un rezumat al datelor farmacocinetice care să facă trimitere la studiile farmacocinetice la speciile ţintă 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 absorbţia, distribuţia, metabolismul şi excreţia produsului medicinal la specia ţintă.

2.1.3. Produsul finit sau o formulă care are caracteristici comparabile în ceea ce priveşte biodisponibilitatea ca produs finit este administrată speciei ţintă în doza maximă recomandată.

2.1.4. Având în vedere metoda de administrare, trebuie descrisă detaliat măsura absorbţiei produsului medicinal veterinar. Dacă se demonstrează că absorbţia sistemică a produselor medicinale veterinare pentru aplicare topică este nesemnificativă, nu sunt necesare alte studii.

2.1.5. Este descrisă distribuţia produsului medicinal veterinar la specia ţintă; sunt luate în considerare posibilitatea fixării de proteinele plasmatică sau pătrunderea în lapte sau ouă şi acumularea de compuşi lipofili.

2.1.6. Sunt descrise căile de excreţie a produsului medicinal de la specia ţintă. Se identifică şi se caracterizează principalii metaboliţi.

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 bunei 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 aparaturii 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 niciun reziduu care ar putea constitui un pericol pentru consumatori.

PARTEA a IV-a

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.

A. Farmacologie**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 întrebuințarea 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.

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.

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 stabilă.

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 aparaturii 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 intercurrente;
- f)** diagnosticul și mijloacele utilizate pentru stabilirea acestuia;
- g)** semnele clinice, dacă este posibil, în funcție de criterii convenționale;
- h)** identificarea precisă a formulei produsului medicinal veterinar utilizat în cadrul studiului clinic și rezultatele testelor fizico-chimice pentru 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 INSOȚITOR

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 DETALIAȚ 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 a II-a

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 nebrețetată recomandată de Organizația Mondială a Sănătății, la care se poate adăuga altă denumire nebrețetată sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă; substanțele 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, aprobată prin Ordinul ministrul 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 ministrului 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 trimiterile 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 întrebuințate 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 trimiterile 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 nonbiologică. 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 acestora.

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 înaintea următoarei etape de producție.

E. TESTELE DE CONTROL AL PRODUSULUI FINIT

Pentru toate testele, descrierea tehnicilor de analiză a produsului finit cuprinde detalii suficient de precise pentru evaluarea calității.

Dosarul include date privind testele de control asupra produsului finit. Dacă există monografii adecvate, când se utilizează alte proceduri de testare și valori-limită decât cele menționate în monografiile din Farmacopeea europeană sau, 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 supradozare efectuate pe cel puțin una dintre cele mai sensibile specii țintă și cel puțin pe calea recomandată de administrare care prezintă cel mai mare risc. În cazul în care s-a produs un număr suficient de 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 a III-a 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 post-mortem, 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 Ordinului 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 dispăre 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 ținută 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 ținută.

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 a IV-a**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 protoacoalelor 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 bunei 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 ținută 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 a V-a 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 discrepante 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 a VI-a

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 trimeri la ghidurile specifice;
- d) după caz, solicitantul furnizează date suplimentare care să demonstreze echivalența proprietăților de siguranță și eficacitate ale diferitelor săruri, esteri sau derivați ale/ai unei substanțe active autorizate. Datele respective includ dovezi conform cărora nu există schimbări ale proprietăților farmacocinetice sau farmacodinamice 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 constituentilor 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 aditivi, 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

A.1. 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.

A.2. 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.

A.3. 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

B.1. 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.

B.2. 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.

B.3. 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 a II-a

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 a III-a

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 (UE) nr. 37/2010, 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.

ANEXA Nr. 2

la norma sanitară veterinară

ROMÂNIA


**AUTORITATEA NAȚIONALĂ SANITARĂ VETERINARĂ
ȘI PENTRU SIGURANȚA ALIMENTELOR**
**INSTITUTUL PENTRU CONTROLUL PRODUSELOR BIOLOGICE
ȘI MEDICAMENTELOR DE UZ VETERINAR**
București, Str. Drăculea, nr.20, sector 6, cod poștal 06002
Telefon: (021) 220.21.12, 220.07.75 Fax: (021) 221.11.13
www.iah.ro, iah.ro@iah.ro




AUTORIZAȚIE DE COMERCIALIZARE

Nr. _____ din _____

Având în vedere prevederile Ordonanței Guvernului nr. 42/2004 privind organizarea activității sanitar-veterinare și pentru siguranța alimentelor, aplicată 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. 157/2007 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:

Nume de înregistrare:
(denumirea comercială, forma farmaceutică și concentrația)

Compoziție:
(date calitative/cantitative pentru substanța/substanțele active, active, date calitative pentru substanța/substanțele auxiliare/auxiliare)

a) Substanță activă:

b) Excipienți:

Deținător al autorizației de comercializare:
(denumire, sediul social/ punct de lucru)

Producătorul sau, după caz, producătorii responsabili de eliberarea seriei de produs finit:
(denumire, sediul social/ punct de lucru)

Clasificare ATC (vet):

Mod de eliberare:

☐ cu prescripție medicală veterinară

☐ fără prescripție medicală veterinară

Ambalaj:
n.p. norma

Termen de valabilitate:

- după ambalarea pentru comercializare;
- după prima deschidere;
- după ciuare sau reconstituire;

Condiții de păstrare:

- după ambalarea pentru comercializare;
- după prima deschidere;
- după ciuare sau reconstituire;

Tipul procedurii de autorizare:

Din prezenta autorizație de comercializare fac parte integrante următoarele:

- a) **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**, conform Anexei nr. 1 la autorizația de comercializare;
- b) **OBLIGAȚII SAU CONDIȚII SPECIFICE CARE TREBUIE ÎNDEPLINITE DE CĂTRE DETINATORUL 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 cunoștință 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: _____

L.T.S.

ANEXA Nr. 3

la norma sanitară veterinară

FORMATUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE^{1,2}

1. Numărul autorizației
2. Numele deținătorului autorizației
3. Adresa (adresele) locului (locurilor) de fabricație:
(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 dozate²
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.)
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 pentru produse medicinale veterinare):
.
8. Semnătura
9. Data
10. Anexe atașate:
Anexa nr. 1 și/sau anexa nr. 2
Anexa nr. 3 (adresele locurilor de fabricație pe bază de contract)
Anexa nr. 4 (adresele laboratoarelor pe bază de contract)
Anexa nr. 5 (numele persoanei calificate)
Anexa nr. 6 (numele persoanelor responsabile)
Anexa nr. 7 (data inspecției pe baza căreia s-a acordat autorizația, domeniul acoperit de ultima inspecție)
Anexa nr. 8 (produsele autorizate pentru a fi fabricate/importate)³

¹⁾ Autorizația la care se face referire în art. 47 alin. (1) din Norma sanitară veterinară privind Codul produselor medicinale veterinare, aprobată prin Ordinul președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. 187/2007, cu modificările și completările ulterioare, este necesară și pentru importuri provenind din țări terțe în România.

²⁾ Ghidul privind interpretarea acestui format este disponibil în baza de date Eudra GMP.

³⁾ 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 Sanitar Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. 187/2007, cu modificările și completările ulterioare].

ANEXA Nr. 1

la autorizația de fabricație

DOMENIUL ACOPERIT DE AUTORIZAȚIE (ștergeți secțiunile care nu sunt aplicabile)

Numele și adresa unității de fabricație:

☐	Produse medicinale veterinare
Operații	AUTORIZATE
☐	Operații de fabricație (conform părții 1)
☐	Import de produse medicinale veterinare (conform părții 2)

Partea 1 - OPERAȚII DE FABRICAȚIE	
1.1.	Produse sterile
1.1.1. Preparate aseptice (operații de procesare pentru următoarele forme 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 (operații de procesare pentru următoarele forme 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. Certificarea seriei	
1.2.	Produse nesterile
1.2.1. Produse nesterile (operații de procesare pentru următoarele forme 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. Preparare 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. Certificarea seriei	
1.3.	Produse medicinale biologice

	1.3.1. Produse medicinale biologice (lista tipurilor de produse) 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. Produse obținute prin inginerie tisulară 1.3.1.8. 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. Produse obținute prin inginerie tisulară 1.3.2.8. Alte produse medicinale biologice < se va completa>
1.4.	Alte produse sau activități de fabricație
	1.4.1. Fabricație: 1.4.1.1. Produse din plante 1.4.1.2. Produse homeopate 1.4.1.3. 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.	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. Preparare presurizate	
1.5.1.10. Generatoare de radionuclizi	
1.5.1.11. Semisolid	
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	
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	aseptic
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.	Produse obținute prin	inginerie tisulară
2.2.3.8.	Alte produse medicinale biologice	
2.3.	Alte activități de import (orice altă activitate de import relevantă care nu este inclusă mai sus)	
2.3.1.	Locul fizic al	importului
2.3.2.	Import de produse intermediare care vor fi supuse unor procesări ulterioare	
2.3.3.	Substanțe active	biologice
2.3.4.	Altele < se va completa >	

Orice restricții sau observații care să clarifice domeniul acestor operații de import

ANEXA Nr. 2

la autorizația de fabricație

Această anexă nu este aplicabilă produselor medicinale veterinare.

ANEXA Nr. 3

la autorizația de fabricație

Adresa/Adresele locurilor de fabricație pe bază de contract:

.

ANEXA Nr. 4

la autorizația de fabricație

Adresa/Adresele laboratoarelor pe bază de contract:

.....

ANEXA Nr. 5

la autorizația de fabricație

Numele persoanei/persoanelor calificate:

.....

ANEXA Nr. 6

la autorizația de fabricație

Numele persoanei/persoanelor responsabile cu activitatea de control al calității:

.....

Numele persoanei/persoanelor responsabile cu activitatea de producție:

.....

ANEXA Nr. 7

la autorizația de fabricație

Data inspecției pe baza căreia s-a acordat autorizația: (ziua/luna/anul)

.....

Domeniul acoperit de ultima inspecție:

.....

ANEXA Nr. 8

la autorizația de fabricație

Produsele medicinale veterinare 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, cu modificările și completările ulterioare)

.....

ANEXA Nr. 4

la norma sanitară veterinară

FORMATUL CERTIFICATULUI PRODUSULUI FARMACEUTIC CERTIFICATE OF A PHARMACEUTICAL PRODUCT

Nr. certificatului/No. of certificate:

Țara exportatoare (certificatoare)/Exporting (certifying) country:

Țara importatoare (solicitantă)/Importing (requesting) country:

1. Denumirea produsului și forma dozată:
Name and dosage form of the product:

1.1. Substanța(e) activă(e) și cantitatea (cantitățile) pe doză:
The active substance(s) and amount(s) per unit dose:

1.2. Produsul este autorizat pentru punerea pe piață în țara exportatoare:
Is this product lincensed to be placed on the market for use in the exporting country?

Da (Yes) Nu (No)

1.3. Produsul este prezent pe piață în țara exportatoare:
Is this product actually on the market in the exporting country?

Da (Yes) Nu (No) Nu sunt furnizate (Not provided)

Dacă răspunsul la 1.2 este Da, continuați cu secțiunea 2.A și omiteți secțiunea 2B.

If the answer to 1.2 is yes, continue with section 2A and omit section 2B.

Dacă răspunsul la 1.2 este Nu, omiteți secțiunea 2.A și continuați cu secțiunea 2B.

If the answer to 1.2 is no, omit section 2A and continue with section 2B.

2.A.1. Numărul și data autorizației de comercializare:
Number of marketing authorization and date of issue:

2.A.2. Deținătorul autorizației de comercializare (nume și adresă):
Marketing authorization holder (name and address):

2.A.3. Statutul deținătorului autorizației de comercializare:
Status of marketing authorization holder:

a. fabricarea formei dozate și eliberarea seriei;
manufactures the dosage form and batch release;

b. ambalarea și/sau etichetarea formei dozate fabricate de altă companie;
packages and/or labels a dosage form manufactured by an independent company; or

c. nu este implicat în niciuna din activitățile de mai sus.
is involved in none of the above.

2.A.3.1. Pentru categoriile b și c numele și adresa fabricantului formei dozate sunt:
For categories b and c the name and address of the manufacturer producing the dosage form is:

2.A.4. Este atașat documentul care a stat la baza autorizării pentru comercializare?
Is a summary basis for approval appended?

Da (Yes) Nu (No)

2.A.5. Informațiile despre produs furnizate, aprobate oficial, sunt complete și în acord cu autorizația?
Is the attached, officially approved product information complete and consonant with the license?

Da (Yes) Nu (No) Nu se știe (Unknown)

2.A.6. Aplicantul pentru certificat, dacă este diferit de deținătorul autorizației de comercializare (nume și adresă):
Applicant for certificate, if different from marketing authorization/license holder (name and address):

2.B.1. Aplicantul pentru certificat (nume și adresă):
Applicant for certificate (name and address):

2.B.2. Statutul aplicantului:
Status of applicant:

a. fabricarea formei dozate;
manufactures the dosage form;

b. ambalarea și/sau etichetarea formei dozate fabricate de altă companie;
packages and/or labels a dosage form manufactured by an independent company;

c. nu este implicat în niciuna din activitățile de mai sus.
is involved in none of the above.

2.B.2.1. Pentru categoriile b și c numele și adresa fabricantului formei dozate:
For categories b and c the name and address of the manufacturer producing the dosage form is:

2.B.3. Din ce cauză lipsește autorizația de comercializare?
Why is marketing authorization lacking?

nu este necesară (not required)

nu s-a cerut (not requested)

în curs de evaluare (under consideration)

refuzată (refused)

2.B.4.

Observații:

Remarks:

3. Autoritatea de certificare realizează inspecția periodică a unității de fabricație în care este produsă forma dozată?
Does the certifying authority arrange for periodic inspection of the manufacturing plant in which the dosage form is produced?

Da (Yes) Nu (No) Nu se aplică (Not applicable)

Dacă Nu sau nu se aplică, treceți la întrebarea 4.

If no or not applicable proceed to question 4.

3.1. Periodicitatea inspecțiilor de rutină (ani):
Periodicity of routine inspections (years):

3.2. A fost inspectată fabricația acestui tip de formă dozată?
Has the manufacture of this type of dosage form been inspected?

Da (Yes) Nu (No)

3.3. Spațiile și operațiile sunt conforme cu recomandările GMP ale OMS?
Do the facilities and operations conform to GMP as recommended by the WHO?

Da (Yes) Nu (No) Nu se aplică (Not applicable)

4. Informațiile furnizate de aplicant sunt satisfăcătoare pentru autoritatea certificatoare cu privire la toate aspectele privind fabricația produsului?
Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the manufacture of the product?

Da (Yes) Nu (No)

Dacă Nu, explicați:

If no, explain:

Numele persoanei autorizate/Name of
authorized person:
Semnătura/Signature
Ștampila și data
Stamp and date

ANEXA Nr. 5

la norma sanitară veterinară

Certificat Nr. / /RO
Certificate No. / /RO

FORMATUL CERTIFICATULUI PRIVIND CONFORMITATEA CU BUNA PRACTICĂ DE FABRICAȚIE^{1,2} CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER^{1,2}

Partea 1

Part 1

Emis în urma unei inspecții în conformitate cu prevederile art. 80 (5) al Directivei 2001/82/CE.*
Issued following an inspection in accordance with Art. 80 (5) of Directive 2001/82/EC.*

sau
or

Emis în baza prevederilor Acordului de recunoaștere mutuală dintre Uniunea Europeană și [Partenerul ARM].*

Issued under the provisions of the Mutual Recognition Agreement between the European Union and [MRA Partner].*

Autoritatea competentă AUTORITATEA NAȚIONALĂ SANITARĂ VETERINARĂ ȘI PENTRU SIGURANȚA ALIMENTELOR confirmă următoarele:

The competent authority NATIONAL SANITARY VETERINARY AND FOOD SAFETY AUTHORITY confirms the following:

Fabricantul:
The manufacturer

Adresa locului de fabricație:
Site address

A fost inspectat în cadrul programului național de evaluare referitor la Autorizația de fabricație nr. . . . în conformitate cu art. 44 al Directivei 2001/82/CE, transpus în legislația națională prin art. 47 al Normei sanitare veterinare privind Codul produselor medicinale veterinare, aprobată prin Ordinul președintelui A.N.S.V.S.A. nr. 187/2007, cu modificările și completările ulterioare.
Has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. . . . in accordance with Art. 44 of Directive 2001/82/EC transposed in the following national legislation: Art. 47 of the sanitary veterinary norm regarding the code relating to veterinary medicinal products approved by the NSVFSA President Order No. 187/2007 as amended.

sau*
or*

A fost inspectat referitor la autorizațiile de comercializare ale fabricanților din țări terțe care nu sunt în Spațiul Economic European, în conformitate cu art. 80 (4) al Directivei 2001/82/CE, transpus în legislația națională prin art. 84 (6) din Norma sanitară veterinară privind Codul produselor medicinale veterinare, aprobată prin Ordinul președintelui A.N.S.V.S.A. nr. 187/2007, cu modificările și completările ulterioare.
Has been inspected in connection with marketing authorisation(s) listing manufacturers located outside of the European Economic Area in accordance with Art. 80(4) of Directive 2001/82/EC transposed in the following national legislation: Art. 84 (6) of the sanitary veterinary norm regarding the code relating to veterinary medicinal products approved by the NSVFSA President Order no. 187/2007 as amended.

și/sau*
and/or*

Este un fabricant de substanță activă care a fost inspectat în conformitate cu art. 80 (1) al Directivei 2001/82/CE, transpus în legislația națională prin art. 84 (1)-(3) din Norma sanitară veterinară privind Codul produselor medicinale veterinare, aprobată prin Ordinul președintelui A.N.S.V.S.A. nr. 187/2007, cu modificările și completările ulterioare.*
Is an active substance manufacturer that has been inspected in accordance with Art. 80 (1) of Directive 2001/82/EC transposed in the following national legislation: Art 84 (1) - (3) of the sanitary veterinary norm regarding the code relating to veterinary medicinal products approved by the NSVFSA President Order No. 187/2007 as amended*.

		sau*
		or*
Altele (se va specifica):	.	*
Other (please specify):		*

Din informațiile acumulate în timpul inspecției la acest fabricant, ultima fiind efectuată în/...../....
 [data], se apreciază că acesta respectă cerințele de bună practică de fabricație¹ la care se face referire în
 Acordul de recunoaștere mutuală dintre Uniunea Europeană și [Partenerul ARM]/Principiile și ghidurile pentru buna
 practică de fabricație stabilite în Directiva 91/412/CEE³. Principiile de bună practică de fabricație pentru substanțe
 active³ conform art. 51 din Directiva 2001/82/CE.*
 From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on/...
/..... [date], it is considered that it complies with the Good Manufacturing Practice requirements¹
 referred to in the Agreement of Mutual Recognition between the European Union and [MRA partner]/The principles and
 guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in Directive 91/412/EEC³/The principles of GMP for active
 substances³ referred to in Article 51 of Directive 2001/82/EC.*

Acest certificat reflectă statutul locului de fabricație la data inspecției menționată mai sus și nu mai poate fi luat în
 considerație dacă de la data acestei inspecții au trecut mai mult de 3 ani. Această perioadă de valabilitate poate fi redusă
 folosind principii de management al riscului în activitatea de reglementare, printr-o remarcă menționată la rubrica
 "Restricții sau observații care să clarifice".

Acest certificat este valid numai dacă are toate paginile incluse, precum și ambele părți (1 și 2).

Autenticitatea acestui certificat poate fi verificată în baza de date EudraGMP. Dacă nu este inclus în această bază de
 date, vă rugăm să contactați autoritatea emitentă.

This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and should not be
 relied upon to reflect the compliance status if more than three years have elapsed since the date of that inspection.
 However, this period of validity may be reduced or extended using regulatory risk management principles by an entry in
 the Restrictions or Clarifying remarks field.

This certificate is valid only when presented with all pages and both Parts 1 and 2.

The authenticity of this certificate may be verified in EudraGMP. If it does not appear, please contact the issuing
 authority.

¹ Certificatul menționat la alineatul 80 (5) din Directiva 2001/82/CE se aplică și importatorilor.
The certificate referred to in paragraph 80(5) of Directive 2001/82/EC is also applicable to importers.

² Ghidul privind interpretarea acestui format este disponibil în baza de date EudraGMP.
Guidance on the interpretation of this template can be found in the Help menu of EudraGMP database.

³ Aceste cerințe îndeplinesc recomandările de bună practică de fabricație ale Organizației Mondiale a Sănătății.
These requirements fulfill the GMP recommendations of WHO.

Partea a 2-a

Part 2

[x] Produse medicinale veterinare Veterinary Medicinal Products	
	Operații de fabricație produse medicinale MANUFACTURING OPERATIONS - MEDICINAL PRODUCTS
1.1	Produse sterile Sterile Products

	1.1.1. Preparate aseptice (operațiuni de procesare pentru următoarele forme dozate) Aseptically prepared (processing operations for the following dosage forms) 1.1.1.1. Lichide volume mari Large volume liquids 1.1.1.2. Liofilizate Lyophilisates 1.1.1.3. Semisolidă Semi-solids 1.1.1.4. Lichide volume mici Small volume liquids 1.1.1.5. Solide și implanturi Solids and implants 1.1.1.6. Alte produse preparate aseptice < se va completa> Other aseptically prepared products < free text> 1.1.2. Sterilizate final (operațiuni de procesare pentru următoarele forme dozate) Terminally sterilised (processing operations for the following dosage forms) 1.1.2.1. Lichide volume mari Large volume liquids 1.1.2.2. Semisolidă Semi-solids 1.1.2.3. Lichide volume mici Small volume liquids 1.1.2.4. Solide și implanturi Solids and implants 1.1.2.5. Alte produse sterilizate final < se va completa> Other terminally sterilised prepared products < free text> 1.1.3. Certificarea seriei Batch certification
1.2.	Produse nesterile Non-sterile products

	1.2.1. Produse nesterile (operațiuni de procesare pentru următoarele forme dozate) Non-sterile products (processing operations for the following dosage forms) 1.2.1.1. Capsule Capsules, hard shell 1.2.1.2. Capsule moi Capsules, soft shell 1.2.1.3. Gume masticabile Chewing gums 1.2.1.4. Matrici impregnate Impregnated matrices 1.2.1.5. Lichide pentru uz extern Liquids for external use 1.2.1.6. Lichide pentru uz intern Liquids for internal use 1.2.1.7. Gaze medicinale Medicinal gases 1.2.1.8. Alte forme solide dozate Other solid dosage forms 1.2.1.9. Preparate presurizate Pressurised preparations 1.2.1.10. Generatoare de radionuclizi Radionuclide generators 1.2.1.11. Semisolid Semi-solids 1.2.1.12. Supozitoare Suppositories 1.2.1.13. Comprimate Tablets 1.2.1.14. Sisteme terapeutice transdermice Transdermal patches 1.2.1.15. Dispozitive intraruminale Intraruminal devices 1.2.1.16. Premixuri de uz veterinar Veterinary premixes 1.2.1.17. Alte produse medicinale nesterile, neincluse în altă parte < se va completa> Other non-sterile medicinal product < free text> 1.2.2. Certificarea seriei Batch certification
1.3.	Produse medicinale biologice Biological medicinal products

	1.3.1. Produse medicinale biologice Biological medicinal products 1.3.1.1. Produse din sânge Blood products 1.3.1.2. Produse imunologice Immunological products 1.3.1.3. Produse pentru terapia celulară Cell therapy products 1.3.1.4. Produse pentru terapia genică Gene therapy products 1.3.1.5. Produse obținute prin biotehnologie Biotechnology products 1.3.1.6. Produse extrase din țesuturi umane sau animale Human or animal extracted products 1.3.1.7. Produse obținute prin inginerie tisulară Tissue engineered products 1.3.1.8. Alte produse medicinale biologice < se va completa> Other biological medicinal products < free text> 1.3.2. Certificarea seriei (lista tipurilor de produse) Batch certification (list of product types) 1.3.2.1. Produse din sânge Blood products 1.3.2.2. Produse imunologice Immunological products 1.3.2.3. Produse pentru terapia celulară Cell therapy products 1.3.2.4. Produse pentru terapia genică Gene therapy products 1.3.2.5. Produse obținute prin biotehnologie Biotechnology products 1.3.2.6. Produse extrase din țesuturi umane sau animale Human or animal extracted products 1.3.2.7. Produse obținute prin inginerie tisulară Tissue engineered products 1.3.2.8. Alte produse medicinale biologice < se va completa> Other biological medicinal products < free text>
1.4.	Alte produse sau activități de fabricație Other products or processing activity

	1.4.1. Fabricație: Manufacture of: 1.4.1.1. Produse din plante Herbal products 1.4.1.2. Produse homeopate Homoeopathic products 1.4.1.3. Altele < se va completa> Other < free text> 1.4.2. Sterilizarea substanțelor active/excipientilor/produselor finite: Sterilisation of active substances/excipients/finished product: 1.4.2.1. Prin filtrare Filtration 1.4.2.2. Cu căldură uscată Dry heat 1.4.2.3. Cu căldură umedă Moist heat 1.4.2.4. Chimică Chemical 1.4.2.5. Cu radiații Gamma Gamma irradiation 1.4.2.6. Prin bombardare cu electroni Electron beam 1.4.3 Altele < se va completa> Other < free text>
1.5.	Ambalare Packaging

	1.5.1. Ambalare primară Primary packing 1.5.1.1. Capsule Capsules, hard shell 1.5.1.2. Capsule moi Capsules, soft shell 1.5.1.3. Gume masticabile Chewing gums 1.5.1.4. Matrici impregnate Impregnated matrices 1.5.1.5. Lichide pentru uz extern Liquids for external use 1.5.1.6. Lichide pentru uz intern Liquids for internal use 1.5.1.7. Gaze medicinale Medicinal gases 1.5.1.8. Alte forme solide dozate Other solid dosage forms 1.5.1.9. Preparare presurizate Pressurised preparations 1.5.1.10. Generatoare de radionuclizi Radionuclide generators 1.5.1.11. Semisolid Semi-solids 1.5.1.12. Supozitoare Suppositories 1.5.1.13. Comprimate Tablets 1.5.1.14. Sisteme terapeutice transdermice Transdermal patches 1.2.1.15. Dispozitive intraruminale Intraruminal devices 1.2.1.16. Premixuri de uz veterinar Veterinary premixes 1.5.1.17. Alte produse medicinale veterinare nesterile < se va completa> Other non-sterile medicinal products < free text> 1.5.2. Ambalare secundară Secondary packing
1.6.	Teste pentru controlul calității Quality control testing

	1.6.1 Microbiologice: sterilitate Microbiological: sterility 1.6.2. Microbiologice: fără testul de sterilitate Microbiological: non-sterility 1.6.3. Fizico-chimice Chemical/Physical 1.6.4. Biologice Biological
2. IMPORTUL PRODUSELOR MEDICINALE* IMPORTATION OF MEDICINAL PRODUCTS*	
2.1.	Teste pentru controlul calității produselor medicinale importate Quality control testing of imported medicinal products
	2.1.1. Microbiologice: sterilitate Microbiological: sterility 2.1.2. Microbiologice: fără testul de sterilitate Microbiological: non-sterility 2.1.3. Fizico-chimice Chemical/Physical 2.1.4. Biologice Biological
2.2.	Certificarea seriei produselor medicinale importate Batch certification of imported medicinal products

	2.2.1. Produse sterile Sterile Products 2.2.1.1. Preparate aseptice Aseptically prepared 2.2.1.2. Sterilizate final Terminally sterilised 2.2.2. Produse nesterile Non-sterile products 2.2.3. Produse medicinale biologice Biological medicinal products 2.2.3.1. Produse din sânge Blood products 2.2.3.2. Produse imunologice Immunological products 2.2.3.3. Produse pentru terapia celulară Cell therapy products 2.2.3.4. Produse pentru terapia genică Gene therapy products 2.2.3.5. Produse obținute prin biotehnologie Biotechnology products 2.2.3.6. Produse extrase din țesuturi umane sau animale Human or animal extracted products 2.2.3.7. Produse obținute prin inginerie tisulară Tissue engineered products 2.2.3.8. Alte produse medicinale biologice < se va completa> Other biological medicinal products < free text >
2.3.	Alte activități de import Other importation activities
	2.3.1. Locul importului Site of physical importation 2.3.2. Import de produse intermediare care vor fi supuse unor procesări ulterioare Importation of intermediate which undergoes further processing 2.3.3. Altele < se va completa> Other < free text>
	3. OPERAȚII DE FABRICAȚIE - SUBSTANȚE ACTIVE MANUFACTURING OPERATIONS - ACTIVE SUBSTANCES Substanța (substanțe) activă/active: Active substance(s)
3.1.	Fabricarea substanței active prin sinteză chimică Manufacture of Active Substance by Chemical Synthesis

	3.1.1. Fabricație de intermediari de substanță activă Manufacture of active substance intermediates 3.1.2. Fabricație de substanțe active brute Manufacture of crude active substance 3.1.3. Etape de formare de săruri/purificare: < se va completa> (de exemplu, cristalizare) Salt formation/purification steps: < free text> (e.g. crystallization) 3.1.4. Altele < se va completa> Other < free text>
3.2	Extracția de substanțe active din surse naturale Extraction of Active Substance from Natural Sources
	3.2.1. Extracția de substanțe din surse vegetale Extraction of substance from plant source 3.2.2. Extracția de substanțe din surse animale Extraction of substance from animal source 3.2.3. Extracția de substanțe din surse umane Extraction of substance from human source 3.2.4. Extracția de substanțe din surse minerale Extraction of substance from mineral source 3.2.5. Modificarea substanțelor extrase < se va specifica sursa 1,2,3,4> Modification of extracted substance < specify source 1,2,3,4> 3.2.6. Purificarea substanțelor extrase < se va specifica sursa 1,2,3,4> Purification of extracted substance < specify source 1,2,3,4> 3.2.7. Altele < se va completa> Other < free text>
3.3.	Fabricație de substanțe active prin procese biologice Manufacture of Active Substance using Biological Processes
	3.3.1. Fermentare Fermentation 3.3.2. Culturi celulare < se va specifica tipul celulelor> (de exemplu, de mamifere/bacteriene) Cell Culture < specify cell type> (e.g. mammalian/bacterial) 3.3.3. Izolare/Purificare Isolation/Purification 3.3.4. Modificare Modification 3.3.5. Altele < se va completa> Other < free text>

3.4.	Fabricație de substanțe active sterile (secțiunile 3.1, 3.2, 3.3 vor fi completate după caz) Manufacture of sterile active substance (sections 3.1, 3.2, 3.3 to be completed as applicable)
	3.4.1. Preparate aseptice Aseptically prepared 3.4.2. Sterilizate final Terminally sterilised
3.5.	Etape generale finale General Finishing Steps
	3.5.1. Etape de procesare fizică < se va specifica > (de exemplu, uscare, măcinare/micronizare, sitare) Physical processing steps < specify > (e.g. drying, milling/micronisation, sieving) 3.5.2. Ambalare primară (ambalarea/sigilarea substanței active într-un material de ambalare care este în contact direct cu substanța) Primary Packaging (enclosing/sealing the active substance within a packaging material which is in direct contact with the substance) 3.5.3. Ambalare secundară [punerea ambalajului primar sigilat într-un ambalaj secundar sau recipient. Aceasta include orice etichetare a materialului care poate fi utilizată pentru identificarea și trasabilitatea (număr de serie) substanței active] Secondary Packaging [placing the sealed primary package within an outer packaging material or container. This also includes any labelling of the material which could be used for identification or traceability (lot numbering) of the active substance] 3.5.4. Altele < se va completa > (pentru operații care nu sunt descrise mai sus) Other < free text > (for operations not described above)
3.6.	Teste pentru controlul calității Quality Control Testing
	3.6.1. Testare fizico-chimică Physical/Chemical testing 3.6.2. Testare microbiologică (fără testul de sterilitate) Microbiological testing (excluding sterility testing) 3.6.3. Testare microbiologică (inclusiv testul de sterilitate) Microbiological testing (including sterility testing) 3.6.4. Testare biologică Biological Testing

	4. ALTE ACTIVITĂȚI - SUBSTANȚE ACTIVE OTHER ACTIVITIES - ACTIVE SUBSTANCES < se va completa > < free text >
--	--

Orice restricții sau observații care să clarifice domeniul acoperit de acest certificat: *

Any restrictions or clarifying remarks related to the scope of this certificate: *

/ [data] Numele, titlul și semnătura persoanei autorizate din cadrul
 / Autorității
 Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța
 Alimentelor din
 România¹:
 [date] Name and signature of the authorised person of the
 National Sanitary
 Veterinary and Food Safety Authority from Romania¹:
 [autoritatea națională, numerele de telefon și fax]
 [name, title, national authority, phone & fax numbers]

* Se va șterge ceea ce nu este aplicabil.

* Delete that which does not apply.

¹ Semnătura, data și detaliile de contact trebuie să apară pe fiecare pagină a certificatului.

¹ The signature, date and contact details should appear on each page of the certificate.

ANEXA Nr. 6

la norma sanitară veterinară

GHID

privind procesul de reînnoire a autorizațiilor de comercializare acordate prin procedura națională

1. Introducere

Acest ghid detaliază procesul de reînnoire a autorizațiilor de comercializare acordate prin procedura națională cu scopul de a oferi evaluatorilor și deținătorilor autorizației de comercializare o îndrumare asupra procedurii și de a asigura

o abordare adecvată și benefică a procesului de reînnoire. Acest ghid a fost elaborat urmărind modelul Ghidului privind procesul de reînnoire prin procedură de recunoaștere mutuală și descentralizată publicat pe site-ul Comisiei Europene în volumul 6C - Ghiduri de reglementare.

2. Cadrul legal

În conformitate cu prevederile art. 33 din norma sanitară veterinară, o autorizație de comercializare este valabilă timp de 5 ani, după care poate fi reînnoită pe baza unei reevaluări a balanței beneficiu-risc.

Odată reînnoită, autorizația de comercializare este în mod normal valabilă pentru o perioadă de timp nelimitată. Totuși, pe baza unor motive justificate referitoare la farmacovigilență, se poate decide să continue cu o reînnoire suplimentară la 5 ani, după care autorizația va deveni validă pe o perioadă nelimitată de timp.

În vederea reînnoirii se solicită înaintarea unei liste consolidate a tuturor documentelor referitoare la calitate, siguranță și eficacitate, inclusiv toate variațiile introduse de când autorizația de comercializare a fost emisă, cu cel puțin 6 luni înainte de expirarea autorizației. Dosarul de reînnoire trebuie să conțină toate informațiile relevante pentru utilizarea sigură și eficace a produsului medicinal veterinar.

Cu aprobarea autorității competente, pot fi făcute anumite modificări la autorizația de comercializare la momentul reînnoirii, însă aceste schimbări nu trebuie să declanșeze o procedură de variație.

Niciuna dintre modificările introduse la reînnoire nu exonerează deținătorul autorizației de comercializare de obligația de a actualiza autorizația de-a lungul existenței produsului prin procedura de variație atunci când apar date noi.

În plus, în conformitate cu art. 31 alin. (4) din norma sanitară veterinară, Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar, denumit în continuare ICPBMUV, poate în orice moment să solicite deținătorului autorizației de comercializare să înainteze date care să demonstreze că balanța beneficiu/risc rămâne favorabilă.

3. Principii de depunere și evaluare a documentației

3.1. Data de reînnoire

În desfășurarea cu succes a procesului de reînnoire pentru produsele autorizate prin procedură națională un element important este monitorizarea continuă a farmacovigilenței produsului, prin depunerea la timp a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (RPAS).

3.2. Data de depunere

Solicitantul depune aplicația de reînnoire nu mai târziu de 6 luni înainte de data expirării autorizației de comercializare.

3.3. Calendarul

Se urmărește o procedură de 90 de zile, cu posibilitatea de întrerupere de maximum 45 de zile. Doar cu acordul ICPBMUV, perioada de întrerupere poate fi extinsă la 60 de zile. În anexa nr. 1, care face parte integrantă din prezentul ghid, este prezentat un calendar de desfășurare a etapelor ce trebuie parcurse.

3.4. Documente

Pentru reînnoirea autorizației de comercializare, deținătorul autorizației trebuie să depună o listă cu toate documentele înaintate cu privire la calitate, siguranță, eficacitate, inclusiv toate variațiile introduse de când a fost acordată autorizația de comercializare.

Lista documentelor ce urmează a fi înaintate de către deținătorul autorizației de comercializare este prezentată în anexa nr. 2, care face parte integrantă din prezentul ghid.

Formularul de solicitare

Formularul de solicitare pentru reînnoirea autorizației de comercializare trebuie să fie completat și trebuie atașate și documentele listate în acesta. Formularul de solicitare a reînnoirii autorizației de comercializare este publicat pe site-ul ICPBMUV.

Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să depună pentru fiecare produs în parte formularul de solicitare și documentația aferentă, pe suport hârtie sau în format electronic - CD.

Fabricanții aprobați trebuie să fie menționați în formularul de solicitare. Toate unitățile implicate în fabricația și controlul atât ale substanței active, cât și ale produsului finit trebuie să fie listate, indicând activitățile fiecărei unități.

Formularul de solicitare a reînnoirii trebuie să conțină, de asemenea, o declarație care să indice faptul că, referitor la metodele de fabricație și control, calitatea produsului a fost actualizată în mod periodic prin proceduri de variație, pentru a ține cont de progresul tehnic și științific, în conformitate cu art. 31 alin. (1) din norma sanitară veterinară. Produsul trebuie să fie conform cu monografiile din Farmacopeea europeană curentă, farmacopeile curente ale statelor membre ale Uniunii Europene și cu ghidurile de calitate acolo unde este cazul.

Deținătorul autorizației de comercializare este responsabil să actualizeze dosarul de autorizare pe toată "viața" produsului prin prisma procesului de variație.

Solicitarea de reînnoire a autorizației trebuie să fie însoțită de declarațiile persoanelor calificate cu privire la eliberarea seriilor produsului în cauză și la utilizarea de substanțe active fabricate conform cu ghidurile cu privire la buna practică de fabricație pentru materiile prime.

Împreună cu formularul de solicitare a reînnoirii trebuie depus un certificat/certificate valabil/valabile de conformitate cu buna practică de fabricație, pentru fabricantul/fabricanții produsului medicinal veterinar menționat în aplicație.

Statutul EST (encefalopatii spongiforme transmisibile)

Solicitarea trebuie să includă, de asemenea, o declarație referitoare la statutul EST curent, cu actualizări ale certificatelor de conformitate ale Directoratului European pentru Calitatea Medicamentelor (EDQM), dacă este cazul (în concordanță cu versiunea actuală a ghidului EST).

Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), etichetarea și prospectul

Dacă deținătorul autorizației de comercializare propune un RCP revizuit, în formularul de solicitare trebuie menționate textul inițial și cel propus. Toate modificările propuse trebuie scoase în evidență în RCP, etichetă și prospect. Întregul ansamblu al RCP-lui, eticheta și prospectul trebuie depuse utilizând modelele convenite.

Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)/Rezumatul rapoartelor privind siguranța

Se face referire la volumul 9 din Regulile ce guvernează produsele medicinale în Uniunea Europeană cu privire la farmacovigilență - Ghidul deținătorilor autorizației de punere pe piață, publicat pe site-ul Comisiei Europene. Conform Ghidului solicitanților, publicat pe site-ul Comisiei Europene, trebuie luate în considerare următoarele principii:

- a) deținătorul autorizației de comercializare trebuie să depună solicitarea de reînnoire cu cel puțin 6 luni înainte de data expirării autorizației. Aceasta poate fi depusă mai devreme pentru a facilita coordonarea cu ciclul regulat al RPAS;
- b) pentru reînnoirea autorizării la 5 ani de la acordarea autorizației de comercializare, rezumatul rapoartelor trebuie să acopere perioada de la data autorizării până la 60 de zile înainte de data de acceptare a depunerii solicitării de reînnoire;
- c) în cazul în care perioada ce urmează a fi acoperită depășește ciclul uzual de raportare a RPAS, este recomandată utilizarea unui Raport de completare a RPAS pentru a acoperi datele din afara perioadei definite pentru depunerea RPAS. Raportul de completare trebuie să suplimenteze ultimul RPAS și trebuie să includă rapoartele adiționale privind siguranța, primite până la data-limită a ciclului de raportare a RPAS-ului anterior, cu până la 60 de zile înaintea datei acceptate a depunerii.¹ Întrucât Raportul de completare a RPAS nu furnizează o analiză în profunzime a cazurilor adiționale, deținătorul autorizației de comercializare trebuie să includă aceste analize în rezultatul clinic de ansamblu. Cazurile raportate în Raportul de completare trebuie incluse și în următorul RPAS.

¹ Ciclul normal al RPAS nu este afectat de Raportul de completare a RPAS și nici de Rezumatul rapoartelor pentru solicitarea reînnoirii. De aceea, următorul RPAS trebuie să includă și datele deja depuse în Raportul de completare.

Rezumatul rapoartelor de siguranță trebuie inclus în solicitarea de reînnoire a autorizației, pentru a face legătura între informațiile din RPAS-urile anterioare și pentru perioada de la data autorizării până la 60 de zile înainte de data acceptată pentru depunere trebuie să includă:

1. măsurile de reglementare sau măsurile luate de deținătorul autorizației de comercializare din motive de siguranță;

2. incidența reacțiilor adverse raportate la animale și la om;
3. investigațiile efectuate în caz de: perioadă de așteptare insuficientă, lipsa eficacității, reacții datorate utilizării în afara indicațiilor sau potențiale probleme de mediu;
4. evaluarea de ansamblu a siguranței produsului.

Cerințele și formatul RPAS, Raportul de completare a RPAS și Rezumatul rapoartelor de siguranță sunt stabilite în volumul 9.

Declarațiile efectuate de experți

Deoarece baza reînnoirii autorizării este o reevaluare a balanței beneficiu-risc al produsului, deținătorul autorizației de comercializare trebuie să înainteze declarațiile experților referitoare la beneficiile și riscurile produsului, inclusiv riscurile pentru om, în contextul experienței câștigate de la autorizare.

Declarațiile experților se referă la calitate, siguranță și eficacitate și se încheie cu o concluzie privind balanța beneficiu-risc. Declarația expertului trebuie să fie semnată, datată și însoțită de CV-ul acestuia.

Declarația expertului cu privire la calitate

La reînnoire nu se actualizează datele referitoare la calitate, menționate în partea a II-a a Standardelor chimice, farmaceutice și analitice, teste privind siguranța și reziduurile, teste preclinice și studii clinice în ceea ce privește testarea produselor medicinale veterinare, prevăzute în anexa nr. 1 la norma sanitară veterinară. Deținătorul autorizației de comercializare are obligația să actualizeze aceste date de-a lungul perioadei de existență pe piață a produsului, utilizând procedura de variație, înainte sau după reînnoire.

Declarația expertului cu privire la calitate trebuie să includă o declarație de conformitate cu art. 31 alin. (1) din norma sanitară veterinară, care obligă deținătorii autorizației de comercializare ca pentru metodele de fabricație și control 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. Declarația trebuie să confirme că toate schimbările legate de calitatea produsului au fost efectuate prin proceduri de variație și că produsul este conform cu monografiile din Farmacopeea europeană curentă, farmacopeile curente ale statelor membre ale Uniunii Europene și cu ghidurile de calitate acolo unde este cazul. Declarația trebuie să includă specificațiile curent autorizate pentru substanțele active și pentru produsul finit, precum și compoziția calitativă și cea cantitativă în substanțe active și excipienți.

Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să continue monitorizarea stabilității produsului conform protocoalelor de stabilitate și trebuie să informeze ICPBMUV și Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor despre problemele apărute, precum și despre acțiunile întreprinse în acest sens.

În cazul în care în procesul de reînnoire sunt identificate modificări ale documentației inițiale referitoare la calitate sau se constată că aceasta nu a fost actualizată, reînnoirea poate fi acordată numai cu obligații impuse deținătorului autorizației de comercializare. Obligațiile deținătorului autorizației de comercializare și termenele de soluționare a acestora se stabilesc de Comisia pentru autorizarea produselor medicinale veterinare. Dacă termenele nu sunt respectate, autorizația de comercializare se suspendă până la soluționarea obligațiilor impuse deținătorului autorizației de comercializare.

Declarația expertului cu privire la siguranță și la eficacitate

Datele și experiența clinică în utilizarea produsului, precum și raportul beneficiu-risc al produsului pe baza RPAS se analizează ținând cont de noile informații relevante (de exemplu: referințe din literatură, experimente clinice și experiența clinică, noi tratamente disponibile), informații care pot schimba concluzia cu privire la evaluarea beneficiu-risc efectuată la autorizarea inițială sau la ultima reînnoire.

Declarația expertului pe domeniul clinic este necesară pentru ca produsul să fie reînnoit în siguranță la sfârșitul unei perioade de 5 ani pentru o perioadă nelimitată. Orice acțiune recomandată sau inițiată trebuie specificată și justificată.

Expertul pe domeniul clinic trebuie să își asume responsabilitatea pentru punerea produsului pe piață. Expertul trebuie să se asigure că evaluarea beneficiu-risc a fost actualizată corespunzător, ținând cont de noile informații relevante, prin declararea în cuprinsul RPAS sau prin adăugarea acestora la declarația expertului. Expertul trebuie să confirme că produsul rămâne eficient în continuare (de exemplu, fără rapoarte privind lipsa eficacității).

Expertul trebuie să confirme că a informat ICPBMUV despre orice alte date importante pentru evaluarea ratei beneficiu-risc al produsului în cauză (de exemplu: rezultate ale studiilor clinice).

Expertul trebuie să analizeze siguranța utilizatorului și a consumatorului în raport cu produsul prin prisma informațiilor relevante disponibile din perioada de raportare (de exemplu: avertismente referitoare la produs din literatură, perioadă de așteptare suficientă etc.)

Pentru a reevalua balanța beneficiu-risc, expertul trebuie să analizeze și posibilele efecte nedorite pe care le poate prezenta produsul asupra mediului.

3.5. Procesul de evaluare

Procesul de evaluare pentru reînnoirea autorizației de comercializare se bazează pe reevaluarea siguranței produsului, utilizând datele din RPAS și informațiile noi care influențează beneficiul/riscul pentru produs.

În mod normal, nu ar trebui realizată o reevaluare completă a întregului dosar.

În cadrul procesului de reînnoire trebuie analizat potențialul risc pentru sănătatea oamenilor sau animalelor ori pentru mediu. Dacă la sfârșitul procedurii se constată un risc potențial grav pentru sănătatea oamenilor, sănătatea animalelor sau pentru mediu, reînnoirea autorizării produsului nu va fi acordată.

Riscurile potențiale grave pentru sănătatea oamenilor sau animalelor sau pentru mediu sunt definite și detaliate în Ghidul privind definirea riscului potențial grav pentru sănătatea oamenilor sau animalelor sau pentru mediu în contextul art. 33 alin. (1) și (2) din Directiva 2001/82.

Atunci când există motive adecvate și obiective pentru a nu reînnoi autorizația de comercializare în termenii existenți și sunt necesare schimbări ale RCP-lui, etichetei sau prospectului, pentru a clarifica situațiile apărute, deținătorul autorizației de comercializare poate înainta informații suplimentare și/sau schimbări la RCP, etichetare și prospect ca o parte a procesului de reînnoire a autorizării. În acest caz, aceste schimbări nu trebuie să inițieze o procedură de variație separată.

Modificările rezultate din procesul de evaluare și din schimbările datorate revizuirii ghidurilor RCP sau a modelelor privind informațiile despre produs, trebuie luate în considerare în cadrul procesului de reînnoire.

RCP, etichetarea și prospectul înaintate trebuie să urmeze ultimele modele QRD (Quality Review of Documents). Schimbările propuse la RCP, etichetare și prospect trebuie indicate în formularul pentru solicitarea reînnoirii.

Schimbările majore aduse produsului, precum introducerea unor noi indicații sau a unei extinderi a termenului de valabilitate nu se operează pe parcursul procedurii de reînnoire. Aceste modificări vor fi stabilite ulterior prin proceduri de variație.

Niciuna dintre schimbările la RCP sau etichetare și prospect introduse la reînnoirea autorizației nu trebuie să substituie obligațiile deținătorului autorizației de a actualiza autorizația de comercializare pe parcursul existenței pe piață a produsului, printr-o procedură corespunzătoare de variație.

În cazuri excepționale, dacă sunt solicitate noi studii ca parte a procesului de reînnoire, dar acestea nu sunt de o asemenea importanță încât să întârzie procesul de reînnoire, atunci pot fi considerate ca niște angajamente în curs de desfășurare după realizarea reînnoirii. Deținătorului autorizației i se poate solicita o declarație scrisă că va întreprinde angajamentele în curs de desfășurare într-o perioadă de timp convenită. Dacă rezultatele noilor studii duc la schimbări ale RCP-lui sau la etichetare și prospect, acestea se vor realiza printr-o procedură separată de variație.

3.6. Documentele emise după reînnoire

Documentele emise după reînnoirea autorizației sunt: autorizația de comercializare, RCP-ul, eticheta și prospectul actualizate.

3.7. Reînnoirea ulterioară a autorizației

În unele cazuri, din motive de farmacovigilență, poate fi solicitată o reînnoire ulterioară a autorizării, la 5 ani. Astfel de situații apar atunci când au fost incluse noi indicații sau noi specii-țintă pentru produs sau noi informații de farmacovigilență care necesită o suplimentare a frecvenței RPAS sau o revizuire a raportului beneficiu-risc.

3.8. Neacordarea reînnoirii autorizației

Autorizația nu se reînnoiește dacă la momentul reînnoirii autorizării se constată că există un risc potențial grav pentru sănătatea umană, sănătatea animalelor sau pentru mediu.

Criteriile specificate în art. 83 din norma sanitară veterinară, referitoare la suspendarea, retragerea sau revocarea autorizației de comercializare pot constitui baza pentru refuzul reînnoirii autorizației. Aceste criterii includ situațiile în care produsul se dovedește a fi dăunător în condiții normale de utilizare sau cele în care eficacitatea sa terapeutică lipsește ori în care compoziția calitativă și cantitativă nu este ca cea declarată. Se consideră că eficacitatea terapeutică lipsește atunci când se constată că nu pot fi obținute rezultatele terapeutice așteptate cu produsul medicinal veterinar.

Autorizația nu se reînnoiește în cazurile în care datele pentru susținerea reînnoirii sunt incorecte sau când controalele asupra procesului de fabricație ori asupra produsului finit nu au fost finalizate sau când nu au fost îndeplinite angajamentele deținătorului autorizației.

Autorizația nu se reînnoiește sau se suspendă dacă deținătorul nu răspunde în termenul stabilit la problemele apărute pe parcursul evaluării și dacă nu oferă o justificare sau o explicație adecvată.

ANEXA Nr. 1
la ghid

ETAPELE de evaluare a reînnoirii autorizației de comercializare

Ziua 28	Înaintarea scrisorii de intenție
Ziua 14	Deținătorul autorizației trimite solicitarea și documentația la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar (ICPBMUV)
Ziua 0	Începerea procedurii de către ICPBMUV
Ziua 30	Întocmirea Raportului preliminar de evaluare a reînnoirii

	ICPBMUV trimite o notificare de informații suplimentare către deținător (dacă este necesar)
	Termen-limită de răspuns - 45 de zile Oportunitate de prelungire până la 60 de zile, doar cu acordul ICPBMUV
Ziua 75	Întocmirea Raportului final de evaluare a reînnoirii
Ziua 85	Decizia Comisiei pentru autorizarea produselor medicinale veterinare cu privire la reînnoirea autorizației de comercializare
Ziua 90	Eliberarea de către ICPBMUV a autorizației reînnoite și a RCP, etichetei și prospectului actualizate sau, după caz, notificarea deținătorului de către ICPBMUV cu privire la refuzul reînnoirii

NOTĂ:

Un proces complet este posibil în minimum 45 de zile și în maximum 120 de zile.

ANEXA Nr. 2
la ghid

Documentele necesare pentru solicitarea reînnoirii autorizației de comercializare

Deținătorul autorizației de comercializare înaintează la Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de Uz Veterinar o solicitare a reînnoirii autorizației de comercializare, ce cuprinde formularul de solicitare a reînnoirii autorizației, cu următoarele anexe:

☐ 1.0	Scrisoare de intenție
☐ 1.1	Cuprins
☐ 2	Formular de solicitare a reînnoirii autorizației de comercializare cu următoarele anexe:
☐ 2.1	Lista tuturor formelor de prezentare autorizate ale produsului pentru care se solicită reînnoirea autorizației, prezentată în format tabelar
☐ 2.2	Detalii referitoare la persoanele de contact:
☐	• persoana calificată în Spațiul Economic European (SEE) pentru farmacovigilență și persoana calificată pentru farmacovigilență în

	România, dacă sunt diferite;
☐	• persoana de contact în SEE responsabilă de reclamații referitoare la produs și rechemări;
☐	• persoana de contact la adresa deținătorului autorizației de comercializare (dacă este diferită de adresa persoanei de contact pe perioada procedurii).
☐ 2.3	Lista statelor membre SEE unde produsul este pe piață, indicând pentru fiecare țară forma de prezentare existentă pe piață și data lansării
☐ 2.4	Lista cronologică a tuturor solicitărilor postautorizare (variații, extinderi etc.) și a măsurilor de urmărire
☐ 2.5	Lista revizuită a tuturor măsurilor de urmărire rămase și o scrisoare de angajament, semnată (când este cazul)
☐ 2.6	Dovada achitării taxelor
☐ 2.7	Certificat privind conformitatea cu buna practică de fabricație valabil (nu mai vechi de 3 ani de la data ultimei inspecții) eliberat de o autoritate competentă din SEE sau o autoritate competentă membră a Acordului de recunoaștere mutuală
☐ 2.8	Suplimentar, pentru locurile de fabricație a produsului medicinal veterinar care nu se află pe teritoriul SEE sau pe teritoriul unui stat partener, membru al Acordului de recunoaștere mutuală, o listă cu cele mai recente inspecții de bună practică de fabricație efectuate de alte autorități, indicând data, echipa de inspecție și concluzia
☐ 2.9	O declarație a persoanei calificate a fiecărui deținător de autorizație de fabricație (din SEE) listat în solicitare, care să stabilească următoarele: - numele producătorilor de substanțe active; - toate substanțele active folosite ca materii prime (la care se face referire în formularul de solicitare) au fost fabricate conform ghidurilor detaliate despre buna practică de fabricație cu privire la materiile prime adoptate de comunitate.
☐ 2.10	Unde diferă, o declarație a persoanei calificate a deținătorului autorizației de fabricație, menționată în formularul de cerere de reînnoire, responsabilă de eliberarea seriilor, care să stabilească următoarele: - numele producătorilor de substanțe active; - toate substanțele active folosite ca materii prime (la care se face referire în formularul de solicitare) au fost fabricate conform ghidurilor detaliate despre buna practică de fabricație cu privire la materiile prime adoptate de Uniunea Europeană.
☐ 3	RCP, etichetă și prospect
☐ 4	Declarația expertului pentru documentația de calitate (inclusiv semnătură și C.V.) care să includă:

☐ 4.1	specificațiile curent autorizate pentru substanțele active și pentru produsul finit;
☐ 4.2	compoziția calitativă și cantitativă în substanțe active și excipienți;
☐ 5	Declarația expertului pentru documentația clinică (inclusiv semnătură și C.V.)
☐ 6	Declarația expertului pentru documentația de siguranță (inclusiv semnătură și C.V.)
☐ 7	Rapoartele periodice actualizate privind siguranța și rezumatul rapoartelor referitoare la siguranță, dacă este cazul
☐ 8	Declarația statutului curent EST