Publicat în Jurnalul Oficial L nr. 311 din 28-11-2001

DIRECTIVA 2001/82/CE A PARLAMENTULUI EUROPEAN ŞI A CONSILIULUI
din 6 noiembrie 2001
de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele veterinare

PARLAMENTUL EUROPEAN ŞI CONSILIUL UNIUNII EUROPENE,

având în vedere Tratatul de instituire a Comunităţii Europene, în special art. 95,

având în vedere propunerea Comisiei,

având în vedere avizul Comitetului Economic şi Social[1], hotărând în conformitate cu procedura stabilită în art. 251 din Tratat[2],

_____

(1) JO C 75, 15.3.2000, p. 11.

(2) Avizul Parlamentului European din 3 iulie 2001 (nepublicat încă în Jurnalul Oficial) şi Decizia Consiliului din 27 septembrie 2001.

întrucât:

(1) Directiva 81/851/CEE a Consiliului din 28 septembrie 1981 privind apropierea legislaţiilor statelor membre cu privire la produsele medicinale veterinare[3], Directiva 81/852/CEE a Consiliului din 28 septembrie 1981 privind apropierea legislaţiilor statelor membre cu privire la normele şi protocoalele analitice, farmacotoxicologice şi clinice referitoare la testarea produselor medicinale veterinare[4], Directiva 90/677/CEE a Consiliului din 13 decembrie 1990 de lărgire a domeniului de aplicare a Directivei 81/851/CEE apropierea legislaţiilor statelor membre cu privire la produsele medicinale veterinare şi stabilirea unor dispoziţii suplimentare privind produsele medicinale veterinare imunologice[5] şi Directiva 92/74/CEE a Consiliului din 22 septembrie 1992 de lărgire a domeniului de aplicare a Directivei 81/851/CEE privind apropierea actelor cu putere de lege şi actelor administrative cu privire la produsele medicinale veterinare şi stabilirea unor dispoziţii suplimentare privind produsele medicinale veterinare homeopatice[6] au fost modificate în mod repetat şi substanţial; pentru raţionalitate şi claritate, se recomandă, prin urmare, codificarea directivelor menţionate prin reunirea acestora într-un text unic.

_____

(3) JO L 317, 6.11.1981, p. 1. Directivă modificată ultima dată de Directiva 2000/37/CE a Comisiei (JO L 139, 10.6.2000, p. 25).

(4) JO L 317, 6.11.1981, p. 16. Directivă modificată ultima dată de Directiva 1999/104/CE a Comisiei (JO L 3, 6.1.2000, p. 18).

(5) JO L 373, 31.12.1990, p. 26.

(6) JO L 297, 13.10.1992, p. 12.

---

(2) Obiectivul esenţial al tuturor normelor ce reglementează producţia şi distribuţia produselor medicinale veterinare trebuie să fie protecţia sănătăţii publice.

(3) Totuşi, acest obiectiv trebuie realizat prin mijloace care să nu împiedice dezvoltarea industriei farmaceutice şi a comerţului cu produse medicinale în cadrul Comunităţii.

(4) În măsura în care statele membre dispun deja de anumite acte cu putere de lege şi acte administrative care reglementează produsele medicinale veterinare, aceste dispoziţii diferă cu privire la principii esenţiale. Aceste diferenţe constituie un impediment în calea comerţului cu produse medicinale în cadrul Comunităţii, afectând direct funcţionarea pieţei interne.

(5) În consecinţă, aceste impedimente trebuie eliminate, iar atingerea acestui obiectiv impune armonizarea dispoziţiilor în cauză.

(6) Este necesar, din punct de vedere al sănătăţii publice şi al liberei circulaţii a produselor medicinale veterinare, ca autorităţile competente să dispună de toate informaţiile utile privind produsele medicinale veterinare autorizate, sub formă de rezumate aprobate ale caracteristicilor produselor.

(7) Cu excepţia produselor medicinale care fac obiectul procedurii comunitare centralizate de autorizare, prevăzute în Regulamentul (CEE) nr. 2309/93 a Consiliului din 22 iulie 1993 de stabilire a procedurii comunitare de autorizare şi supraveghere a produselor medicinale de uz uman şi veterinar şi de instituire a unei Agenţii europene pentru evaluarea produselor medicinale[1], o autorizaţie de comercializare eliberată de o autoritate competentă dintr-un stat membru ar trebui să fie recunoscută de autorităţile competente din celelalte state membre, cu excepţia cazului în care există motive serioase de a presupune că autorizarea produsului medicinal veterinar în cauză poate prezenta un pericol pentru sănătatea umană sau cea a animalelor sau pentru mediu. În cazul unui dezacord între statele membre cu privire la calitatea, securitatea şi eficacitatea unui produs medicinal veterinar, ar trebui să se procedeze la o evaluare ştiinţifică a subiectului în cauză la nivel comunitar, pentru a se ajunge la o decizie unică asupra problemelor litigioase şi obligatorie pentru statele membre în cauză. Această decizie ar trebui să fie adoptată printr-o procedură rapidă care să asigure o cooperare strânsă între Comisie şi statele membre.

_____

(1) JO L 214, 24.8.1993, p. 1. Regulament modificat de Regulamentul (CE) nr. 649/98 al Comisiei (JO L 88, 24.3.1998, p. 7).

---

(8) În acest scop, ar trebui instituit un Comitet pentru produsele medicinale veterinare, afiliat Agenţiei europene pentru evaluarea produselor medicinale, instituită prin Regulamentul (CEE) nr. 2309/93.

(9) Prezenta directivă constituie o etapă importantă în realizarea obiectivului liberei circulaţii a produselor medicinale veterinare. Totuşi, în acest sens, în lumina experienţei acumulate, în special de către Comitetul pentru produse medicinale veterinare, noi măsuri s-ar putea dovedi necesare în vederea eliminării obstacolelor rămase în calea liberei circulaţii.

(10) Furajele medicamentate nu fac parte din domeniul de aplicare al prezentei directive, însă, din motive legate de sănătatea publică şi din considerente economice, este necesară interzicerea utilizării produselor medicinale neautorizate pentru fabricarea furajelor medicamentate.

(11) Noţiunile de influenţă vătămătoare şi eficacitate terapeutică pot fi examinate numai în corelaţie şi au numai o semnificaţie relativă, în funcţie de progresul în domeniul cunoştinţelor ştiinţifice şi de destinaţia produsului medicinal. Datele şi documentele care trebuie să însoţească o cerere pentru o autorizaţie de comercializare trebuie să demonstreze că eficacitatea terapeutică a produsului prevalează asupra riscurilor posibile. În caz contrar, cererea trebuie respinsă.

(12) Autorizaţia de comercializare trebuie refuzată dacă produsul medicinal nu are efect terapeutic sau dacă dovezile cu privire la acest efect sunt insuficiente, noţiunea de efect terapeutic trebuie înţeleasă ca fiind efectul promis de producător.

(13) Autorizaţia de comercializare ar trebui de asemenea refuzată dacă perioada de aşteptare indicată este insuficientă pentru a elimina pericolele pe care reziduurile le prezintă pentru sănătate.

(14) Înaintea acordării unei autorizaţii de comercializare a unui produs medicinal veterinar imunologic, producătorul trebuie să demonstreze capacitatea sa de a asigura în mod constant conformitatea loturilor.

(15) Autorităţile competente trebuie să fie abilitate să interzică utilizarea unui produs medicinal veterinar imunologic dacă reacţia imunologică a animalelor tratate interferează cu un program naţional sau comunitar pentru diagnosticarea, eradicarea şi controlul bolilor animale.

(16) Este indicat să se prezinte în mod prioritar utilizatorilor de produse medicinale homeopatice o indicare foarte clară a caracterului homeopatic al acestora şi să se ofere garanţii suficiente cu privire la calitatea şi inocuitatea acestora.

(17) Normele referitoare la fabricarea, controlul şi inspecţia produselor medicinale veterinare homeopatice trebuie să fie armonizate pentru a permite circulaţia în întreaga Comunitate a unor produse medicinale sigure şi de bună calitate.

(18) Având în vedere caracteristicile specifice ale produselor medicinale veterinare homeopatice, cum ar fi concentraţia foarte mică de principii active în conţinutul acestora şi dificultatea aplicării la acestea a metodelor statistice convenţionale corespunzătoare studiilor clinice, este de dorit să se prevadă o procedură de înregistrare simplificată specială pentru produsele medicinale homeopatice tradiţionale, comercializate fără indicaţii terapeutice, într-o formă farmaceutică şi un dozaj care să nu prezinte riscuri pentru animale.

(19) În cazul produselor medicinale veterinare homeopatice, comercializate cu indicaţii terapeutice sau sub o formă care ar putea prezenta riscuri, ce trebuie considerate în funcţie de efectul terapeutic dorit, trebuie să se aplice normele obişnuite de autorizare a comercializării produselor medicinale veterinare. Cu toate acestea, statele membre ar trebui să poată aplica norme speciale pentru evaluarea rezultatelor testelor ce au drept scop stabilirea securităţii şi eficacităţii acestor produse medicinale destinate animalelor de companie şi speciilor exotice, cu condiţia să notifice aceste norme Comisiei.

(20) Pentru o protecţie mai bună a sănătăţii umane şi a animalelor şi pentru evitarea suprapunerii inutile a eforturilor depuse în cursul examinării cererilor de autorizaţie de comercializare, statele membre ar trebui să elaboreze, în mod sistematic, rapoarte de evaluare pentru fiecare produs medicinal veterinar autorizat de acestea şi să facă schimb de rapoarte la cerere. De asemenea, un stat membru ar trebui să aibă posibilitatea de a suspenda examinarea unei cereri de autorizaţie de comercializare a unui produs medicinal veterinar care este deja examinat în mod activ de un alt stat membru, în vederea recunoaşterii deciziei adoptate de statul membru respectiv.

(21) Pentru a facilita circulaţia produselor medicinale veterinare şi a preveni repetarea controalelor dintr-un stat membru în altul, în cazul produselor medicinale veterinare ar trebui să se aplice condiţii minime de fabricaţie şi de import din ţările terţe, precum şi de acordare a autorizaţiilor corespunzătoare.

(22) Calitatea produselor medicinale veterinare fabricate în Comunitate ar trebui garantată prin impunerea respectării principiilor bunelor practici de fabricaţie pentru aceste produse medicinale, indiferent de destinaţia finală a acestora.

(23) De asemenea, ar trebui adoptate măsuri pentru ca distribuitorii de produse medicinale veterinare să fie autorizaţi de statele membre şi să ţină o evidenţă corespunzătoare.

(24) Normele şi protocoalele privind efectuarea de teste ale produselor medicinale veterinare, care sunt un mijloc eficient pentru controlul acestora şi, prin urmare, pentru protecţia sănătăţii publice, sunt de natură să faciliteze circulaţia produselor medicinale veterinare dacă stabilesc norme uniforme pentru teste şi elaborarea de dosare, permit autorităţilor competente să adopte decizii pe baza unor teste uniformizate şi prin aplicarea unor criterii comune şi contribuie astfel la prevenirea divergenţelor în evaluare.

(25) Este recomandabilă indicarea mai precisă a cazurilor în care nu este necesară prezentarea rezultatelor testelor farmacologice, toxicologice sau clinice în vederea obţinerii autorizaţiei de comercializare a unui produs medicinal veterinar care este similar unui produs medicinal inovator, având grijă, în acelaşi timp, ca firmele inovatoare să nu fie dezavantajate. Totuşi, din considerente de interes public, trebuie evitată, atunci când acest lucru nu este absolut necesar, repetarea testelor efectuate pe animale.

(26) După instituirea pieţei interne, scutirea de la controalele specifice pentru garantarea calităţii produselor medicinale veterinare importate din ţările terţe nu poate fi acordată decât dacă au intervenit acorduri corespunzătoare cu Comunitatea, garantând efectuarea controalelor necesare în ţara exportatoare.

(27) Pentru a garanta siguranţa de utilizare a produselor medicinale veterinare după comercializare, sistemele comunitare de farmacovigilenţă trebuie să fie adaptate constant progreselor ştiinţifice şi tehnice.

(28) Pentru asigurarea protecţiei sănătăţii publice, ar trebui culese şi evaluate datele privind reacţiile adverse umane ale utilizării produselor medicinale veterinare.

(29) Sistemele de farmacoviligenţă trebuie să ia în considerare datele disponibile privind scăderea eficacităţii produselor medicinale.

(30) De asemenea, centralizarea de informaţii privind reacţiile adverse în cazul utilizării unui produs medicinal fără respectarea indicaţiilor produsului, studiile realizate pentru stabilirea validităţii perioadei de aşteptare şi posibilele riscuri de mediu ar putea constitui un mijloc de îmbunătăţire a monitorizării cu regularitate a bunei utilizări a produselor medicinale veterinare.

(31) Este necesar să se ţină seama de schimbările care apar în urma armonizării internaţionale a definiţiilor, terminologiei şi a evoluţiilor tehnologice în domeniul farmacovigilenţei.

(32) Utilizarea tot mai largă a mijloacelor electronice de comunicare a informaţiilor privind reacţiile adverse la produsele medicinale veterinare comercializate în Comunitate are drept scop contribuirea la crearea unui punct unic de raportare a reacţiilor adverse, care să permită în acelaşi timp punerea în comun a acestor informaţii în folosul autorităţilor competente din toate statele membre.

(33) Este în interesul Comunităţii să asigure coerenţa sistemelor de farmacovigilenţă veterinară de care ţin, pe de o parte, produsele medicinale care au constituit obiectul unei proceduri de autorizare centralizate şi, pe de altă parte, cele care au constituit obiectul unei proceduri de tip diferit.

(34) Titularii autorizaţiilor de comercializare ar trebui să-şi asume răspunderea unei farmacovigilenţe constante şi axate pe prevenire pentru produsele medicinale veterinare pe care le comercializează.

(35) Se recomandă adoptarea măsurilor necesare pentru aplicarea prezentei directive, conform Deciziei 1999/468/CE a Consiliului din 28 iunie 1999 de stabilire a procedurilor pentru îndeplinirea competenţelor de aplicare conferite Comisiei[1].

_____

(1) JO L 184, 17.7.1999, p. 23.

---

(36) Pentru a îmbunătăţi protecţia sănătăţii publice, este necesar să se specifice că produsele alimentare pentru consum uman nu pot proveni de la animale care au fost utilizate în teste clinice pentru produse medicinale veterinare, decât dacă s-a stabilit o limită maximă a reziduurilor pentru reziduurile produsului medicinal veterinar în cauză, în conformitate cu dispoziţiile Regulamentului (CEE) nr. 2377/90 al Consiliului din 26 iunie 1990 de instituire a unei proceduri comunitare pentru stabilirea limitelor maxime ale reziduurilor de produse medicinale veterinare în alimentele de origine animală[2].

_____

(2) JO L 224, 18.8.1990, p. 1. Regulament modificat ultima dată de Regulamentul (CE) nr. 1274/2001 al Comisiei (JO L 175, 28.6.2001, p. 14).

---

(37) Comisia trebuie să fie împuternicită să adopte modificările necesare ale anexei I în vederea adaptării acesteia la progresele ştiinţifice şi tehnice.

(38) Prezenta directivă nu trebuie să aducă atingere obligaţiilor statelor membre cu privire la termenele stabilite pentru transpunerea directivelor indicate în anexa II partea B.

ADOPTĂ PREZENTA DIRECTIVĂ:

TITLUL I

DEFINIŢII

Articolul 1

În sensul prezentei directive, următorii termeni se definesc astfel:

1. Produs medicinal brevetat:

Orice produs medicinal gata preparat, comercializat sub o denumire specială şi într-un ambalaj special.

2. Produs medicinal veterinar:

Orice substanţă sau combinaţie de substanţe prezentată ca dispunând de proprietăţi curative sau preventive în bolile animalelor.

Orice substanţă sau combinaţie de substanţe care se poate administra animalelor în vederea stabilirii unui diagnostic medical sau pentru refacerea, corectarea sau modificarea funcţiilor fiziologice la animale este de asemenea considerată produs medicinal veterinar.

3. Produs medicinal veterinar gata preparat:

Orice produs medicinal veterinar preparat în prealabil, care nu corespunde definiţiei produselor medicinale brevetate şi care se comercializează într-o formă farmaceutică utilizabilă fără alte prelucrări.

4. Substanţă:

Orice materie, indiferent de origine, care poate fi:

- umană, de exemplu:

sânge uman sau produse din sânge uman;

- animală, de exemplu:

microorganisme, animale întregi, părţi din organe, secreţii animale, toxine, extracte, produse din sânge;

- vegetală, de exemplu:

microorganisme, plante, părţi din plante, secreţii vegetale, extracte;

- chimică, de exemplu:

elemente, substanţe chimice care apar în mod natural şi produse chimice obţinute prin transformare chimică sau sinteză.

5. Premix pentru furaje medicamentate:

Orice produs medicinal veterinar preparat în prealabil în vederea fabricării ulterioare a furajelor medicamentate.

6. Furaje medicamentate:

Orice amestec dintre unul sau mai multe produse medicinale veterinare şi unul sau mai multe furaje care este preparat în prealabil pentru comercializare şi care este destinat hrănirii animalelor, fără prelucrare suplimentară, datorită proprietăţilor curative sau preventive sau altor proprietăţi ale produsului medicinal conform punctului 2.

7. Produs medicinal veterinar imunologic:

Un produs medicinal veterinar administrat animalelor pentru a produce imunitate activă sau pasivă sau pentru a diagnostica starea imunitară a acestora.

8. Produs medicinal veterinar homeopatic:

Orice produs medicinal veterinar preparat din produse, substanţe sau compoziţii numite materii prime homeopatice, conform unei proceduri homeopatice de obţinere descrise în Farmacopeea europeană sau, în absenţa acesteia, conform farmacopeilor utilizate în prezent, în mod oficial, în statele membre.

Un produs medicinal veterinar homeopatic poate cuprinde mai multe principii.

9. Perioadă de aşteptare:

Perioada necesară dintre ultima administrare a produsului medicinal veterinar la animale, în condiţii normale de utilizare, şi obţinerea alimentelor provenite din aceste animale, pentru a garanta că aceste alimente nu conţin reziduuri în cantităţi superioare limitelor maxime stabilite în aplicarea Regulamentului (CEE) nr. 2377 /90.

10. Reacţie adversă:

O reacţie nocivă şi nedorită, care apare la doze utilizate în mod normal la animale pentru profilaxia, diagnosticarea sau tratamentul unei boli sau pentru modificarea unei funcţii fiziologice.

11. Reacţie adversă umană:

O reacţie toxică şi nedorită, care apare la om ca urmare a expunerii la un produs medicinal veterinar.

12. Reacţie adversă gravă:

O reacţie adversă care are ca rezultat moartea, prezintă un pericol pentru viaţă, duce la o invaliditate sau incapacitate importantă, produce o anomalie sau malformaţie congenitală sau provoacă simptome permanente sau prelungite la animalele tratate.

13. Reacţie adversă neaşteptată:

O reacţie adversă a cărei natură, severitate sau rezultat nu corespunde rezumatului caracteristicilor produsului.

14. Rapoarte periodice actualizate referitoare la securitate:

Rapoartele periodice care cuprind informaţiile înregistrate conform art. 75.

15. Studii de supraveghere după comercializare:

Un studiu farmacoepidemiologic sau un studiu clinic realizat conform condiţiilor din autorizaţia de comercializare, efectuat în scopul identificării şi investigării riscului de securitate corespunzător unui produs medicinal veterinar autorizat.

16. Utilizare fără respectarea indicaţiilor:

Utilizarea unui produs medicinal veterinar care nu este conformă cu rezumatul caracteristicilor produsului, inclusiv utilizarea incorectă şi abuzul grav de produsul medicinal în cauză.

17. Comerţul en gros cu produse medicinale veterinare:

Orice activitate care include cumpărarea, vânzarea, importul, exportul sau orice altă operaţiune comercială cu produse medicinale veterinare, indiferent dacă scopul acesteia este sau nu obţinerea de profit, exceptând:

- furnizarea de către un producător a produselor medicinale veterinare produse de acesta,

- vânzarea cu amănuntul a produselor medicinale veterinare de către persoane îndreptăţite să desfăşoare această activitate în conformitate cu art. 66.

18. Agenţia:

Agenţia europeană pentru evaluarea produselor medicinale instituită prin Regulamentul (CEE) nr. 2309/93.

19. Risc pentru sănătatea umană sau animală sau pentru mediu:
Orice risc legat de calitatea, securitatea şi eficacitatea produsului medicinal veterinar.

TITLUL II

DOMENIUL DE APLICARE

Articolul 2

Dispoziţiile din prezenta directivă se aplică produselor medicinale veterinare destinate comercializării, inter alia, sub formă de produse medicinale, produse medicinale veterinare gata preparate sau premixuri pentru furaje medicamentate.

Articolul 3

Prezenta directivă nu se aplică:

1. Furajelor medicamentate conform definiţiei din Directiva 90/167/CEE a Consiliului din 26 martie 1990 de stabilire a condiţiilor de reglementare a preparării, comercializării şi utilizării furajelor medicamentate în Comunitate[1];

Cu toate acestea, furajele medicamentate pot fi preparate numai din premixuri pentru furaje medicamentate care au fost autorizate în conformitate cu prezenta directivă;

2. Produselor medicinale veterinare imunologice inactivate care sunt fabricate din agenţi patogeni şi antigeni obţinuţi de la un animal sau de la animale din aceeaşi exploataţie şi care sunt utilizate pentru tratarea animalului respectiv sau animalelor din exploataţia respectivă, în aceeaşi localitate;

3. Produselor medicinale preparate într-o farmacie după o prescripţie medicală pentru un anumit animal (denumite în general "formule magistrale");

4. Produselor medicinale preparate într-o farmacie după prescripţiile dintr-o farmacopee şi destinate furnizării directe către utilizatorul final (denumite în general "formule oficinale");

5. Produselor medicinale veterinare pe bază de izotopi radioactivi;

6. Aditivilor care fac parte din domeniul de aplicare al Directivei 70/524/CEE a Consiliului din 23 noiembrie 1970 privind aditivii din furaje[2], dacă aceştia sunt încorporaţi în furajele pentru animale sau în furajele complementare pentru animale în conformitate cu directiva menţionată mai sus.

Totuşi, la aplicarea art. 10 alin. (1) lit. (c) şi (2) statele membre pot să ia în considerare produsele medicinale menţionate la punctele 3 şi 4 din primul alineat.

_____

(1) JO L 92, 7.4.1990, p. 42

(2) JO L 270, 14.12.1970, p. 1. Directivă modificată ultima dată de Regulamentul (CE) nr. 45/1999 al Comisiei (JO L 6, 12.1.1999, p. 3)

Articolul 4

1. Statele membre pot prevedea ca prezenta directivă să nu se aplice produselor medicinale veterinare imunologice care nu sunt inactivate şi care sunt fabricate din agenţi patogeni şi din antigeni obţinuţi de la un animal sau de la animale din aceeaşi exploataţie şi sunt utilizate pentru tratarea animalului respectiv sau a animalelor din exploataţia respectivă, în aceeaşi localitate.

2. Statele membre pot acorda, pe teritoriul lor, derogări de la dispoziţiile art. 5, 7 şi 8 cu privire la produsele medicinale veterinare destinate exclusiv peştilor de acvariu, păsărilor de colivie, porumbeilor călători, animalelor de terariu şi rozătoarelor de mici dimensiuni, cu condiţia ca aceste produse să nu conţină substanţe a căror utilizare necesită control veterinar şi ca toate măsurile posibile să fie luate în prealabil pentru a preveni utilizarea neautorizată a produselor pentru alte animale.

TITLUL III

COMERCIALIZAREA

CAPITOLUL 1

Autorizaţia de comercializare

Articolul 5

Nici un produs medicinal veterinar nu poate fi introdus pe piaţa unui stat membru dacă autorităţile competente din statul membru respectiv nu au emis o autorizaţie de comercializare în conformitate cu prezenta directivă sau dacă nu a fost acordată o autorizaţie de comercializare conform Regulamentului (CEE) nr. 2309/93.

Articolul 6

Pentru ca un produs medicinal veterinar să poată face obiectul unei autorizaţii de comercializare în vederea administrării acestuia la animale folosite ca surse de alimente, substanţele active pe care acesta le conţine trebuie să figureze în anexele I, II sau III ale Regulamentului (CEE) nr. 2377/90.

Articolul 7

Dacă situaţia sanitară impune acest lucru, un stat membru poate autoriza comercializarea sau administrarea la animale a produselor medicinale veterinare care au fost autorizate de un alt stat membru în conformitate cu prezenta directivă.

Articolul 8

În eventualitatea unor boli epidemice grave, statele membre pot permite în mod provizoriu utilizarea produselor medicinale veterinare imunologice fără autorizaţie de comercializare, în absenţa unui produs medicinal adecvat şi după informarea Comisiei cu privire la condiţiile detaliate ale utilizării.

Articolul 9

Nici un produs medicinal veterinar nu poate fi administrat animalelor dacă nu a fost eliberată autorizaţia de comercializare, cu excepţia testelor pentru produse medicinale veterinare menţionate la art. 12 alin. (3) lit. (j) care au fost acceptate de autorităţile naţionale competente, în urma notificării sau autorizării, în conformitate cu legislaţia naţională în vigoare.

Articolul 10

1. În cazurile în care pentru o afecţiune nu există un produs medicinal autorizat, statele membre pot, în mod excepţional, în special pentru a evita cauzarea unei suferinţe inacceptabile animalelor în cauză, să permită administrarea, de către un veterinar sau sub responsabilitatea personală directă a acestuia, la un animal sau la un număr redus de animale dintr-o anumită exploataţie:

(a) a unui produs medicinal veterinar autorizat în statul membru în cauză în temeiul prezentei directive sau în temeiul Regulamentului (CEE) nr. 2309/93 pentru a fi utilizat la o altă specie de animale sau pentru o altă afecţiune la aceeaşi specie; sau

(b) dacă nu există produsul menţionat la litera (a), a unui produs medicinal autorizat în statul membru în cauză pentru uzul uman în conformitate cu Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European şi a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la produsele medicinale de uz uman(1) sau în conformitate cu Regulamentul (CEE) nr. 2309/93; sau

(c) dacă nu există produsul menţionat la litera (b) şi în limitele stabilite de legislaţia statului membru în cauză, a unui produs medicinal veterinar preparat extemporaneu de o persoană autorizată în acest sens conform legislaţiei naţionale în conformitate cu specificaţiile unei prescripţii veterinare.

---

(1) A se vedea p. 67 din prezenta ediţie a Jurnalului Oficial.

În sensul prezentului alineat, sintagma "un animal sau un număr redus de animale dintr-o anumită exploataţie" include şi animalele de companie şi este interpretată într-un mod mai flexibil pentru speciile de animale de dimensiuni mici sau exotice care nu sunt folosite ca sursă de alimente.

2. Dispoziţiile de la alin. (1) se aplică cu condiţia ca produsul medicinal, dacă este administrat animalelor folosite ca sursă de alimente, să conţină numai substanţe care se găsesc într-un produs medicinal veterinar autorizat pentru aceste animale în statul membru în cauză şi ca, în cazul animalelor folosite ca sursă de alimente, veterinarul responsabil să specifice o perioadă de aşteptare adecvată.

Dacă produsul medicinal utilizat nu indică o perioadă de aşteptare pentru specia în cauză, perioada de aşteptare va fi de cel puţin:

7 zile ouă,
7 zile lapte,
28 zile carne provenind de la pasăre şi mamifere, inclusiv grăsime şi organe,
500 grade zile carne de peşte.

În ceea ce priveşte produsele medicinale veterinare homeopatice în care nivelul principiilor active este egal cu sau mai mic decât o parte la un milion, perioada de aşteptare menţionată în primul şi al doilea paragraf se reduce la zero.

Articolul 11

Când un veterinar aplică dispoziţiile art. 10, acesta păstrează o evidenţă adecvată privind data examinării animalelor, detalii despre proprietar, numărul de animale tratate, diagnosticul, produsele medicinale prescrise, dozele administrate, durata tratamentului şi perioadele de aşteptare recomandate şi pune această evidenţă la dispoziţia autorităţilor competente, în vederea inspecţiei, timp de cel puţin trei ani. Această obligaţie poate fi extinsă de către statele membre şi la animalele care nu sunt folosite ca sursă de alimente.

Articolul 12

1. În scopul obţinerii unei autorizaţii de comercializare a unui produs medicinal veterinar, alta decât în conformitate cu procedura stabilită de Regulamentul (CEE) nr. 2309/93, se depune o cerere la autoritatea competentă a statului membru în cauză.

2. Autorizaţia de comercializare se poate acorda numai unui solicitant stabilit în Comunitate.

3. Cererea este însoţită de următoarele date şi documente, în conformitate cu anexa I:

(a) numele sau denumirea şi domiciliul sau sediul social al persoanei responsabile de comercializarea produsului şi, dacă acestea diferă, ale producătorului sau producătorilor implicaţi precum şi locul de fabricare;

(b) denumirea produsului medicinal veterinar (denumirea comercială, denumirea comună, cu sau fără marca comercială sau denumirea producătorului, sau denumirea ştiinţifică ori formula, cu sau fără marca comercială sau denumirea producătorului);

(c) date calitative şi cantitative ale tuturor componenţilor produsului medicinal veterinar, utilizând terminologia obişnuită, dar fără formule chimice empirice şi cu menţionarea denumirii internaţionale comune recomandate de Organizaţia Mondială a Sănătăţii, dacă există o asemenea denumire;

(d) descrierea metodei de fabricaţie;

(e) indicaţii terapeutice, contraindicaţii şi reacţii adverse;

(f) dozele pentru diferitele specii de animale cărora le este destinat produsul medicinal veterinar, forma sa farmaceutică, metoda şi calea de administrare şi termenul limită de utilizare;

(g) dacă este cazul, explicaţii cu privire la măsurile de precauţie şi de securitate care trebuie luate la păstrarea produsului medicinal, la administrarea acestuia la animale şi la eliminarea deşeurilor sale, împreună cu indicarea posibilelor riscuri pe care produsul medicinal le prezintă pentru mediul înconjurător şi pentru sănătatea oamenilor, animalelor sau plantelor;

(h) indicarea perioadei de aşteptare. Dacă este cazul, solicitantul propune şi justifică un nivel de toleranţă pentru reziduurile care pot fi acceptate în alimente fără nici un risc pentru consumator, alături de metodele de analiză de rutină care ar putea fi utilizate de autorităţile competente pentru depistarea reziduurilor;

(i) descrierea metodelor de control utilizate de producător (analiza cantitativă şi calitativă a componenţilor şi a produsului finit, teste specifice, de exemplu teste de sterilitate, analize pentru determinarea prezenţei substanţelor pirogene, a prezenţei metalelor grele, teste de stabilitate, teste biologice şi de toxicitate, teste realizate pe produse intermediare).

(j) rezultatele:

- analizelor fizico-chimice, biologice sau microbiologice,

- testelor toxicologice şi farmacologice,

- studiilor clinice.

(k) o scurtă descriere, în conformitate cu art. 14, a caracteristicilor produsului, una sau mai multe mostre sau machete ale produsului medicinal veterinar împreună cu prospectul însoţitor;

(l) un document care să ateste că producătorul este autorizat să producă produse medicinale veterinare în ţara sa;

(m) copiile tuturor autorizaţiilor obţinute într-un alt stat membru sau într-o ţară terţă pentru comercializarea produsului medicinal veterinar în cauză, împreună cu o listă a statelor membre în care se află în curs de examinare o cerere pentru autorizaţie, prezentată conform prezentei directive. Copii ale rezumatului caracteristicilor produsului propuse de solicitant în conformitate cu art. 14 sau aprobate de autoritatea competentă a statului membru în conformitate cu art. 25, precum şi copii ale prospectului propus, detalii cu privire la orice decizie de refuzare a autorizării, adoptată fie în Comunitate, fie într-o ţară terţă, împreună cu motivele deciziei respective.

Aceste informaţii se actualizează cu regularitate;

(n) în cazul produselor medicinale care conţin substanţe active noi care nu sunt menţionate în anexele I, II sau III la Regulamentul (CEE) nr. 2377/90, o copie a documentelor prezentate Comisiei în conformitate cu anexa V din regulamentul menţionat.

Articolul 13

1. Prin derogare de la lit. (j) din art. 12 alin. (3), şi fără a aduce atingere legislaţiei privind protecţia proprietăţii industriale şi comerciale:

(a) solicitantul nu trebuie să prezinte rezultatele testelor toxicologice şi farmacologice şi ale studiilor clinice dacă poate demonstra următoarele:

(i) fie că produsul medicinal veterinar este similar în esenţă cu un produs medicinal veterinar autorizat în statul membru în care se depune cererea şi că titularul autorizaţiei de comercializare a fost de acord cu utilizarea datelor toxicologice, farmacologice şi/sau clinice conţinute în dosarul produsului medicinal veterinar original în scopul examinării cererii în cauză;

(ii) fie că pentru elementul sau elementele componente ale produsului medicinal veterinar există o utilizare medicală bine stabilită, cu o eficacitate recunoscută şi un grad acceptabil de securitate, fapt susţinut de trimiteri detaliate la literatura de specialitate;

(iii) fie că produsul medicinal veterinar este similar în esenţă cu un produs medicinal care a fost autorizat în Comunitate, în conformitate cu dispoziţiile comunitare în vigoare, pentru o perioadă de cel puţin şase ani şi care este comercializat în statul membru în care se depune cererea; perioada menţionată se prelungeşte la 10 ani pentru produsele medicinale de înaltă tehnologie, care sunt autorizate conform procedurii stabilite la art. 2 alin. (5) din Directiva 87/22/CEE a Consiliului[(1)]. De asemenea, un stat membru poate să prelungească la 10 ani perioada menţionată, printr-o decizie unică prin care se reglementează toate produsele medicinale comercializate pe teritoriul acestuia, dacă statul membru respectiv consideră că acest lucru este necesar în interesul sănătăţii publice. Statele membre sunt libere să nu aplice perioada de şase ani după data expirării unui brevet care protejează produsul medicinal original;

(b) în cazul produselor medicinale veterinare noi ce conţin componenţi cunoscuţi dar care până în prezent nu au fost utilizate în combinaţie pentru scopuri terapeutice, trebuie prezentate rezultatele testelor toxicologice şi farmacologice şi ale studiilor clinice referitoare la această combinaţie, dar nu este necesară prezentarea datelor referitoare la fiecare component în parte.

2. Anexa I se aplică în mod similar în cazul în care, conform alin. (1) lit. (a) pct. (ii), se prezintă trimiteri la date publicate.

_____

(1) JO L 15, 17.1.1987, p. 38. Directivă abrogată de Directiva 93/41/CEE (JO L 214, 24.8.1993, p. 40).

Articolul 14

Rezumatul caracteristicilor produsului conţine următoarele informaţii:

1. Denumirea produselor medicinale veterinare;

2. Compoziţia calitativă şi cantitativă în substanţe active şi componenţii excipientului, a căror cunoaştere este necesară pentru administrarea corespunzătoare a produsului medicinal; denumirile internaţionale comune recomandate de Organizaţia Mondială a Sănătăţii, dacă aceste denumiri există, sau, în absenţa lor, denumirea comună obişnuită sau descrierea chimică;

3. Prezentarea farmaceutică;

4. Proprietăţile farmacologice şi, în măsura în care informaţiile respective sunt utile în scop terapeutic, date farmacocinetice;

5. Date clinice;

5.1 speciile ţintă,

5.2 indicaţii de utilizare, specificând speciile ţintă,

5.3 contraindicaţii,

5.4 efecte nedorite (frecvenţă şi gravitate),

5.5 precauţii speciale de utilizare,

5.6 utilizarea în timpul sarcinii şi alăptării,

5.7 interacţiunea cu alte produse medicinale şi alte forme de interacţiune,

5.8 posologia şi modul de administrare,

5.9 supradoză (simptome, proceduri de urgenţă, antidoturi) (dacă este cazul),

5.10 precauţii speciale pentru fiecare specie ţintă,

5.11 perioada de aşteptare,

5.12 precauţii speciale care trebuie luate de către persoana care administrează produsul medicinal animalelor;

6. Date farmaceutice:

6.1 incompatibilităţi majore,

6.2 perioada de valabilitate, dacă este necesar după reconstituirea produsului medicinal sau după prima deschidere a recipientului,

6.3 precauţii speciale de depozitare,

6.4 natura şi conţinutul recipientului,

6.5 precauţii speciale pentru eliminarea produselor medicinale neutilizate sau a deşeurilor acestora, dacă este cazul;

7. Numele sau denumirea şi domiciliul sau sediul social al titularului autorizaţiei.

Articolul 15

1. Statele membre adoptă toate dispoziţiile necesare pentru a garanta că documentele şi datele enumerate la art. 12 alin. (3) lit. (h), (i), (j) şi art. 13 alin. (1) sunt redactate de specialişti cu calificările tehnice sau profesionale necesare înainte de a fi prezentate autorităţilor competente.

Documentele şi datele respective sunt semnate de către specialiştii în cauză.

2. În funcţie de calificările lor respective, rolul specialiştilor este după cum urmează:

(a) să efectueze activităţile care se încadrează în disciplinele lor (analiză, farmacologie şi ştiinţe experimentale similare, studii clinice) şi să realizeze descrierea obiectivă a rezultatelor obţinute, atât din punct de vedere calitativ cât şi din punct de vedere cantitativ);

(b) să-şi descrie constatările în conformitate cu dispoziţiile din anexa I şi, în special, să precizeze:

(i) în cazul analiştilor, dacă produsul medicinal este conform cu compoziţia declarată, oferind toate motivele cu privire la metodele de control care trebuie utilizate de către producător;

(ii) în cazul farmacologilor şi a specialiştilor cu calificări adecvate:

- toxicitatea produsului medicinal şi proprietăţile farmacologice observate,

- dacă, după administrarea unui produs medicinal veterinar în condiţii normale de utilizare şi cu respectarea perioadei de aşteptare recomandate, alimentele obţinute de la animalele tratate conţin reziduuri care ar putea constitui un pericol pentru sănătatea consumatorului;

(iii) în cazul clinicienilor, dacă au constatat la animalele tratate cu produsul medicinal respectiv efecte corespunzătoare informaţiilor furnizate de producător în temeiul art. 12 şi 13 alin. (1), dacă produsul medicinal este bine tolerat, care este doza recomandată şi care sunt contraindicaţiile şi reacţiile adverse, dacă este cazul;

(c) să ofere motive pentru utilizarea trimiterilor la informaţiile publicate menţionate la art. 13 alin. (1) lit. (a) pct. (ii).

3. Rapoartele detaliate ale specialiştilor fac parte din documentaţia pe care solicitantul o depune la autorităţile competente. La fiecare raport se anexează un scurt curriculum vitae al specialistului.

CAPITOLUL 2
Dispoziţii specifice aplicabile produselor medicinale veterinare homeopatice

Articolul 16

1. Statele membre garantează că produse medicinale veterinare homeopatice produse şi comercializate în interiorul Comunităţii sunt înregistrate sau autorizate în conformitate cu dispoziţiile art. 17 alin. (1) şi (2) şi art. 18 şi 19. Fiecare stat membru ia în considerare înregistrările şi autorizaţiile acordate anterior de un alt stat membru.

2. Un stat membru poate să nu recurgă la stabilirea unei proceduri de înregistrare speciale, simplificată pentru produsele medicinale veterinare homeopatice menţionate la art. 17 alin. (1) şi (2). Un stat membru care aplică această dispoziţie informează Comisia cu privire la aceasta. Statul membru în cauză permite, până la 31 decembrie 1995 cel târziu, utilizarea pe teritoriul său a produselor medicinale veterinare homeopatice înregistrate de alte state membre în conformitate cu art. 17 alin. (1) şi (2) şi art. 18.

Articolul 17

1. Numai produsele medicinale veterinare homeopatice care satisfac toate condiţiile următoare pot face obiectul unei autorizaţii prin intermediul unei proceduri de înregistrare specială, simplificată:

- sunt destinate administrării la animale de companie sau specii exotice care nu sunt folosite ca sursă de alimente,

- sunt administrate pe o cale descrisă în Farmacopeea Europeană sau, în absenţa acesteia, în farmacopeile utilizate în prezent în mod oficial în statele membre,

- nu apar indicaţii terapeutice specifice pe eticheta produsului medicinal veterinar sau în alte informaţii referitoare la acesta,

- gradul de diluţie este suficient pentru a garanta inocuitatea produsului medicinal; în special, concentraţia principiului activ din produsul medicinal nu poate nici să depăşească o parte la 10 000 părţi de tinctură primară şi nici 1/100 din doza minimă utilizată în alopatie cu privire la principii active a căror prezenţă într-un produs medicinal alopat necesită prezentarea unei prescripţii veterinare.

În momentul înregistrării, statele membre stabilesc clasificarea pentru eliberarea produsului medicinal.

2. Criteriile şi regulile de procedură prevăzute în capitolul 3, cu excepţia art. 25, se aplică prin analogie procedurii de înregistrare speciale, simplificate, pentru produsele medicinale veterinare homeopatice menţionate la alin. (1), cu excepţia dovedirii eficacităţii terapeutice.

3. Pentru produsele medicinale veterinare homeopatice înregistrate conform alin. (1) al prezentului articol sau, dacă este cazul, admise conform art. 16 alin. (2), nu este necesară prezentarea dovezii eficacităţii terapeutice.

Articolul 18

O cerere specială, simplificată, de înregistrare poate să specifice o serie de produse medicinale derivate din aceeaşi materie primă sau aceleaşi materii prime homeopatice. Pentru a demonstra, în special, calitatea farmaceutică şi omogenitatea produselor în cauză de la un lot la altul, cererea include următoarele documente:

- denumirea ştiinţifică sau altă denumire, prevăzută într-o farmacopee, a materiei prime sau materiilor prime homeopatice, împreună cu precizarea diferitelor căi de administrare, a formelor farmaceutice şi a gradului de diluţie ce urmează a fi înregistrat,
- dosarul cu descrierea modului de obţinere şi control ale materiei prime sau ale materiilor prime şi justificarea naturii homeopate a acesteia/acestora, pe baza unei bibliografii adecvate; în cazul produselor medicinale veterinare homeopatice care conţin substanţe biologice, o descriere a măsurilor adoptate pentru a garanta absenţa agenţilor patogeni,

- dosarul de fabricaţie şi control pentru fiecare formă farmaceutică şi o descriere a metodei de diluţie şi potenţare,

- autorizaţia de fabricaţie a produselor medicinale în cauză,

- copiile înregistrărilor şi autorizaţiilor obţinute pentru aceleaşi produse medicinale în alte state membre,

- una sau mai multe mostre sau machete ale ambalajului exterior şi ambalajului direct pentru produsele medicinale ce urmează să fie înregistrate,

- date referitoare la stabilitatea produsului medicinal.

Articolul 19

1. Produsele medicinale veterinare homeopatice altele decât cele menţionate la art. 17. alin. (1) sunt autorizate în conformitate cu dispoziţiile art. 12 până la 15 şi capitolului 3.

2. Un stat membru poate introduce sau menţine pe teritoriul său norme specifice pentru studiile farmacologice şi toxicologice şi pentru testele clinice privind produsele medicinale veterinare homeopatice destinate animalelor de companie şi speciilor exotice care nu sunt folosite ca sursă de alimente, altele decât cele menţionate la art. 17 alin. (1), în conformitate cu principiile şi caracteristicile homeopatiei practicate în statul membru respectiv.

În acest caz, statul membru în cauză informează Comisia cu privire la normele specifice în vigoare.

Articolul 20

Prezentul capitol nu se aplică produselor medicinale veterinare homeopatice imunologice.

Dispoziţiile din titlurile VI şi VII se aplică produselor medicinale veterinare homeopatice.

CAPITOLUL 3

Procedura pentru autorizaţia de comercializare

Articolul 21

1. Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a asigura finalizarea procedurii pentru acordarea unei autorizaţii de comercializare a unui produs medicinal veterinar în termen de 210 zile de la depunerea unei cereri valabile.

2. Dacă un stat membru constată că o cerere de autorizaţie depusă pentru un produs medicinal veterinar este deja în curs de examinare în alt stat membru, statul membru în cauză poate decide suspendarea examinării amănunţite a cererii pentru a aştepta raportul de evaluare elaborat de celălalt stat membru în conformitate cu art. 25 alin. (4).

Statul membru în cauză informează celălalt stat membru şi solicitantul cu privire la decizia sa de suspendare a examinării amănunţite a cererii în cauză. Imediat după definitivarea examinării cererii şi după ce a luat o decizie, celălalt stat membru transmite statului membru în cauză o copie a raportului său de evaluare.

Articolul 22

Dacă un stat membru este informat, în conformitate cu art. 12 alin. (3) lit. (m), că un alt stat membru a autorizat un produs medicinal veterinar care face obiectul unei cereri de autorizare în statul membru în cauză, acest stat membru solicită, de îndată, autorităţilor statului membru care a acordat autorizaţia prezentarea raportului de evaluare menţionat la art. 25 alin. (4).

În termen de 90 de zile de la primirea raportului de evaluare, statul membru în cauză fie recunoaşte decizia primului stat membru şi rezumatul caracteristicilor produsului aprobat de acesta din urmă, fie, dacă are motive să considere că autorizarea produsului medicinal veterinar în cauză poate prezenta un risc pentru sănătatea oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu, aplică procedurile stabilite în art. 33 - 38.

Articolul 23

Pentru a examina cererea depusă în temeiul art. 12 şi 13 alin. (1), autorităţile competente ale statelor membre:

1. verifică dacă documentaţia depusă în sprijinul cererii este conformă cu art. 12 şi 13 alin. (1) şi, pe baza rapoartelor redactate de specialişti în temeiul art. 15 alin. (2) şi (3), stabilesc dacă sunt îndeplinite condiţiile pentru emiterea autorizaţiei de comercializare;

2. pot să prezinte produsul medicinal, materiile prime ale acestuia şi, dacă este necesar, produsele intermediare ale acestuia sau alte materiale componente, pentru a fi analizate de către un laborator de stat sau de către un laborator desemnat în acest sens, pentru a se asigura că metodele de control utilizate de către producător şi descrise în documentele care însoţesc cererea, conform art. 12 alin. (3) lit. (i), sunt satisfăcătoare;

3. pot, dacă este necesar, să ceară solicitantului să furnizeze informaţii suplimentare cu privire la elementele enumerate în art. 12 şi 13 alin. (1). Dacă autorităţile competente recurg la această metodă, termenele stabilite în art. 21 se prelungesc până la prezentarea informaţiilor suplimentare solicitate. În mod similar, termenele menţionate se suspendă pe perioada pe care solicitantul o are la dispoziţie pentru a oferi explicaţii orale sau scrise;

4. pot cere solicitantului să prezinte substanţe în cantităţile necesare pentru a verifica metoda de detectare analitică propusă de solicitant în conformitate cu art. 12 alin. alin. (3) lit. (h) şi să o aplice în controalele de rutină efectuate pentru a detecta prezenţa reziduurilor produselor medicinale veterinare în cauză.

Articolul 24

Statele membre iau măsurile necesare pentru a se asigura că:

(a) autorităţile competente verifică dacă producătorii şi importatorii de produse medicinale veterinare din ţări terţe sunt în măsură să le producă în conformitate cu detaliile furnizate în temeiul art. 12 alin. (3) lit. (d), şi /sau să efectueze controale în conformitate cu metodele descrise în documentele pentru cerere conform art. 12 alin. (3) lit. (i);

(b) autorităţile competente pot autoriza producătorii şi importatorii de produse medicinale veterinare din ţări terţe, în situaţii justificabile, să ia măsuri ca unele etape de fabricaţie şi/sau unele dintre controalele menţionate la lit. (a) să fie efectuate de părţi terţe; în aceste situaţii, verificările realizate de către autorităţile competente au loc, de asemenea, în unităţile în cauză.

Articolul 25

1. La emiterea autorizaţiei de comercializare, autorităţile competente ale statului membru în cauză informează titularul cu privire la rezumatul caracteristicilor produsului aprobat prin aceasta.

2. Autorităţile competente iau toate măsurile necesare pentru a asigura conformitatea informaţiilor prezentate în rezumat cu cele acceptate la emiterea autorizaţiei de comercializare sau ulterior.

3. Autorităţile competente prezintă agenţiei o copie a autorizaţiei împreună cu rezumatul caracteristicilor produsului.

4. Autorităţile competente întocmesc un raport de evaluare a dosarului, în care fac observaţii cu privire la rezultatele testelor analitice şi farmacotoxicologice şi ale studiilor clinice ale produsului medicinal veterinar în cauză. Raportul de evaluare este actualizat atunci când devin disponibile noi informaţii, importante pentru evaluarea calităţii, securităţii sau eficacităţii produsului medicinal veterinar în cauză.

Articolul 26

1. Autorizaţia de comercializare poate presupune obligaţia titularului de a indica pe recipient şi/sau pe ambalajul exterior şi pe prospect, dacă acesta este obligatoriu, alte informaţii esenţiale pentru securitate sau protecţia sănătăţii, inclusiv toate precauţiile speciale legate de utilizare şi orice alte avertismente care rezultă din testele clinice şi farmacologice prevăzute la art. 12 alin. (3) lit. (j) şi art. 13 alin. (1) sau din experienţa dobândită pe parcursul utilizării produsului medicinal veterinar după introducerea pe piaţă a acestuia.

2. Autorizaţia poate să prevadă obligaţia de a include un marcator în produsul medicinal veterinar.

3. În situaţii excepţionale, în urma consultării solicitantului, autorizaţia poate fi acordată sub rezerva anumitor obligaţii specifice şi sub rezerva reexaminării anuale, inclusiv:

- realizarea unor studii suplimentare după acordarea autorizaţiei,

- notificarea reacţiilor adverse faţă de produsul medicinal veterinar.

Aceste decizii excepţionale pot fi adoptate numai din motive obiective şi verificabile.

Articolul 27

1. După emiterea autorizaţiei de comercializare, titularul acesteia trebuie ca, în ce priveşte metodele de fabricaţie şi control prevăzute în art. 12 alin. (3) lit. (d) şi (i), să ţină seama de progresul ştiinţific şi tehnic şi să introducă toate modificările care ar fi necesare pentru a face posibile fabricaţia şi controlul produsului medicinal veterinar prin metode ştiinţifice acceptate în mod general.

Aceste modificări se prezintă, pentru aprobare, autorităţilor competente din statul membru în cauză.

2. De asemenea, la cererea autorităţilor competente, titularul autorizaţiei de comercializare reexaminează metodele de detectare analitică prevăzute la art. 12 alin. (3) lit. (h) şi propune eventualele schimbări necesare pentru a lua în considerare progresul ştiinţific şi tehnic.

3. Titularul autorizaţiei de comercializare informează imediat autorităţile competente cu privire la orice informaţie nouă care ar putea atrage după sine modificarea datelor şi a documentelor menţionate la art. 12 şi 13 alin. (1) sau a rezumatului aprobat al caracteristicilor produsului. În special, el informează imediat autorităţile competente despre orice interdicţie sau restricţie impusă de autorităţile competente din orice ţară în care produsul medicinal veterinar este comercializat, precum şi despre orice reacţie adversă gravă neaşteptată la animalele în cauză sau la oameni.

4. Titularul autorizaţiei de comercializare are obligaţia de a ţine evidenţa tuturor reacţiilor adverse observate la animale sau la oameni. Evidenţa astfel stabilită se păstrează cel puţin cinci ani şi, la cerere, este pusă la dispoziţia autorităţilor competente.

5. Titularul autorizaţiei de comercializare informează imediat autorităţile competente, în vederea autorizării, despre orice modificare pe care intenţionează să o aducă datelor şi documentelor menţionate la art. 12 şi 13 alin. (1).

Articolul 28

Autorizaţia este valabilă cinci ani şi se poate reînnoi pentru perioade de cinci ani, după depunerea unei cereri de către titular cu cel puţin trei luni înainte de data expirării şi după analizarea dosarului de actualizare a informaţiilor prezentate anterior.

Articolul 29

Eliberarea autorizaţiei nu diminuează răspunderea legală generală a producătorului şi, după caz, a titularului autorizaţiei.

Articolul 30

Autorizaţia de comercializare este refuzată dacă în urma examinării documentelor şi informaţiilor menţionate la art. 12 şi 13 alin. (1) se stabileşte că:

(a) produsul medicinal veterinar este dăunător în condiţiile de utilizare declarate în momentul depunerii cererii pentru autorizare; sau

(b) nu are un efect terapeutic sau solicitantul nu a furnizat dovezi suficiente privind acest efect la specia de animale care urmează să fie tratată; sau

(c) compoziţia sa calitativă sau cantitativă nu este cea declarată; sau

(d) perioada de aşteptare recomandată de solicitant nu este suficient de lungă pentru a garanta că alimentele obţinute din animalele tratate nu conţin reziduuri care ar putea constitui un pericol pentru sănătatea consumatorului, sau este insuficient justificată; sau

(e) produsul medicinal veterinar este pus în vânzare în vederea unei utilizări interzise în temeiul altor dispoziţii comunitare.

Totuşi, până la adoptarea normelor comunitare, autorităţile competente pot refuza să acorde o autorizaţie pentru un produs medicinal veterinar în cazurile în această măsură este necesară pentru protecţia sănătăţii publice, a consumatorului sau a sănătăţii animalelor.

De asemenea, autorizaţia de comercializare se refuză dacă documentele prezentate autorităţilor competente în sprijinul cererii nu sunt în conformitate cu art. 12, 13 alin. (1) şi 15.

CAPITOLUL 4

Recunoaşterea reciprocă a autorizaţiilor

Articolul 31

1. Pentru a facilita adoptarea deciziilor comune de către statele membre, cu privire la autorizarea produselor medicinale veterinare în temeiul unor criterii ştiinţifice de calitate, securitate şi eficacitate şi pentru a realiza astfel libera circulaţie a produselor medicinale veterinare în cadrul Comunităţii, prin prezenta decizie se înfiinţează un Comitet pentru produse medicinale veterinare (denumit în continuare "comitet"). Comitetul face parte din agenţie.

2. În afară de celelalte responsabilităţi conferite acestuia de legislaţia comunitară, comitetul examinează toate problemele privind acordarea, modificarea, suspendarea sau retragerea autorizaţiei de comercializare care îi sunt prezentate în conformitate cu dispoziţiile din prezenta directivă. De asemenea, el examinează orice problemă referitoare la testele produselor medicinale veterinare.

3. Comitetul îşi adoptă propriul regulament de procedură.

Articolul 32

1. Înainte de prezentarea cererii pentru recunoaşterea reciprocă a unei autorizaţii de comercializare, titularul autorizaţiei informează statul membru care a acordat autorizaţia care constituie temeiul cererii (denumit în continuare "stat membru de referinţă") cu privire la cererea ce urmează să fie făcută în conformitate cu prezenta directivă şi îl informează despre orice adăugiri aduse dosarului original; acest stat membru poate să-i ceară solicitantului să prezinte toate datele şi documentele necesare pentru a putea verifica dacă dosarele prezentate sunt identice.

De asemenea, titularul autorizaţiei solicită statului membru de referinţă care a acordat autorizaţia iniţială să elaboreze un raport de evaluare cu privire la produsul medicinal veterinar în cauză sau, dacă este necesar, să îl actualizeze. Statul membru în cauză elaborează sau actualizează raportul de evaluare în termen de 90 de zile de la primirea solicitării.

La depunerea cererii conform alin. (2), statul membru de referinţă care a acordat autorizaţia iniţială prezintă statului membru sau statelor membre interesate de cerere un raport de evaluare.

2. Pentru a obţine, conform procedurii stabilite în prezentul capitol, recunoaşterea autorizaţiei de comercializare emise de un stat membru în unul sau mai multe state membre, titularul autorizaţiei prezintă o cerere autorităţilor competente ale statului membru sau statelor membre în cauză, împreună cu informaţiile şi datele menţionate la art. 12, 13 alin. (1), 14 şi 25. Acesta declară că dosarul este identic cu cel acceptat de către statul membru de referinţă sau indică orice adăugiri sau modificări ale acestuia. În cazul din urmă, solicitantul asigură că rezumatul caracteristicilor produsului, propus de acesta conform art. 14, este identic cu cel acceptat de statul membru de referinţă conform art. 25. De asemenea, solicitantul asigură că toate dosarele prezentate în cadrul acestei proceduri sunt identice.

3. Titularul autorizaţiei de comercializare transmite agenţiei cererea, o informează cu privire la statele membre interesate şi datele depunerii cererii şi îi trimite o copie a autorizaţiei acordate de statul membru de referinţă. De asemenea, titularul autorizaţiei trimite agenţiei copii ale tuturor autorizaţiilor acordate de celelalte state membre pentru produsul medicinal veterinar în cauză şi precizează dacă o cerere de autorizare se află în acel moment în curs de analiză într-un stat membru.

4. Cu excepţia situaţiilor excepţionale, prevăzute la art. 33 alin. (1), fiecare stat membru recunoaşte autorizaţia de comercializare acordată de statul membru de referinţă în termen de 90 de zile de la primirea cererii şi a raportului de evaluare. Fiecare stat membru informează cu privire la aceasta statul membru de referinţă, celelalte state membre interesate de cerere, agenţia şi titularul autorizaţiei de comercializare a produsului.

Articolul 33

1. Dacă un stat membru consideră că există motive pentru a considera că autorizaţia de comercializare a produsului medicinal veterinar în cauză poate prezenta un risc pentru sănătatea oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu, acesta informează imediat solicitantul, statul membru de referinţă, celelalte state membre interesate de cerere şi agenţia. Statul membru precizează motivele în mod detaliat şi indică măsurile care ar putea fi necesare pentru corectarea deficienţelor din cerere.

2. Toate statele membre în cauză depun toate eforturile pentru a ajunge la un acord privind măsurile ce trebuie luate cu privire la cerere. Acestea oferă solicitantului posibilitatea de a-şi prezenta punctul de vedere oral sau în scris. Totuşi, dacă statele membre nu ajung la un acord în termenul menţionat la art. 32 alin. (4), acestea informează imediat agenţia în vederea sesizării comitetului pentru aplicarea procedurii stabilite la art. 36.

3. În termenul menţionat la art. 32 alin. (4), statele membre în cauză prezintă comitetului o expunere detaliată a chestiunilor în privinţa cărora nu au reuşit să ajungă la un acord şi a motivelor dezacordului acestora. Solicitantul primeşte o copie a acestor informaţii.

4. De îndată ce a fost informat cu privire la trimiterea la comitet a subiectului în cauză, solicitantul transmite imediat comitetului o copie a informaţiilor şi datelor menţionate la art. 32 alin. (2).

Articolul 34

Dacă pentru un anumit produs medicinal veterinar au fost prezentate mai multe cereri de autorizaţie de comercializare, conform art. 12, 13 alin. (1) şi 14, iar statele membre au adoptat decizii diferite cu privire la autorizarea produsului medicinal veterinar în cauză sau suspendarea sau retragerea autorizaţiei respective, un stat membru sau Comisia sau titularul autorizaţiei de comercializare pot sesiza comitetul cu privire la subiectul în cauză, pentru aplicarea procedurii stabilite la art. 36.

Statul membru în cauză, titularul autorizaţiei de comercializare sau Comisia identifică în mod clar subiectul prezentat comitetului pentru examinare şi, dacă este necesar, informează titularul cu privire la aceasta.

Statele membre şi titularul autorizaţiei de comercializare transmit comitetului toate informaţiile toate informaţiile de care dispun cu privire la subiectul în cauză.

Articolul 35

Statele membre sau Comisia sau solicitantul sau titularul autorizaţiei de comercializare pot, în situaţii speciale în care sunt implicate interesele comunitare, să sesizeze comitetul cu privire la subiectul în cauză pentru aplicarea procedurii prevăzute la art. 36 înainte de a ajunge la o decizie privind solicitarea autorizaţiei de comercializare sau privind suspendarea sau retragerea unei autorizaţii sau cu privire la alte modificări ale condiţiilor care ar putea fi necesare pentru autorizarea comercializării, ţinând seama, în special, de informaţiile culese conform titlului VII.

Statul membru în cauză sau Comisia identifică în mod clar subiectul prezentat comitetului pentru examinare şi informează titularul autorizaţiei de comercializare.

Statele membre şi titularul autorizaţiei de comercializare transmit comitetului toate informaţiile de care dispun cu privire la subiectul în cauză.

Articolul 36

1. Când se face trimitere la procedura descrisă în prezentul articol, comitetul analizează subiectul în cauză şi emite avizul motivat în termen de 90 de zile de la data la care a fost sesizat cu privire la subiectul în cauză.

Totuşi, în cazurile prezentate comitetului în conformitate cu art. 34 şi 35, termenul menţionat se poate proroga cu 90 de zile.

În caz de urgenţă, la propunerea preşedintelui său, comitetul poate conveni asupra unui termen mai scurt.

2. Pentru examinarea subiectului în discuţie, comitetul poate desemna pe unul din membrii săi în calitate de raportor. Comitetul mai poate desemna specialişti independenţi care să ofere consultanţă în anumite probleme. La desemnarea specialiştilor, comitetul stabileşte sarcinile acestora şi indică un termen final pentru îndeplinirea acestor sarcini.

3. Pentru situaţiile menţionate la art. 33 şi 34, înainte de a-şi da avizul, Comitetul îi oferă titularului autorizaţiei de comercializare posibilitatea de a prezenta explicaţii scrise sau orale.

Pentru situaţia menţionată la art. 35, titularului autorizaţiei de comercializare i se poate solicita să prezinte explicaţii orale sau scrise.

În cazul în care consideră acest lucru necesar, comitetul poate invita alte persoane să ofere informaţii cu privire la subiectul în discuţie.

Comitetul poate suspenda termenul stabilit, menţionat în alin. (1), pentru a permite titularului autorizaţiei de comercializare să-şi pregătească explicaţiile.

4. Agenţia informează imediat titularul autorizaţiei de comercializare dacă avizul Comitetului este după cum urmează:

- cererea nu satisface criteriile pentru obţinerea autorizaţiei, sau

- rezumatul caracteristicilor produsului propus de solicitant în conformitate cu art. 14 ar trebui modificat, sau

- autorizaţia ar trebui acordată condiţionat, sub rezerva îndeplinirii unor condiţii considerate esenţiale pentru utilizarea sigură şi eficientă a produsului medicinal veterinar, inclusiv farmacovigilenţa, sau

- o autorizaţie de comercializare ar trebui suspendată, modificată sau retrasă.

În termen de 15 zile de la primirea avizului, titularul autorizaţiei de comercializare poate notifica agenţiei, în scris, intenţia sa de a introduce o cale de atac. În acest caz, acesta prezintă agenţiei motivele detaliate ale căii de atac în termen de 60 de zile de la primirea avizului. În termen de 60 de zile de la primirea motivelor căii de atac, comitetul analizează oportunitatea revizuirii avizului său iar concluziile căii de atac se anexează la raportul de evaluare menţionat la alin. (5).

5. În termen de 30 de zile de la adoptarea acestuia, agenţia trimite statelor membre, Comisiei şi titularului autorizaţiei de comercializare avizul final al Comitetului, împreună cu un raport de evaluare a produsului medicinal veterinar şi temeiurile pe care se sprijină concluziile acestuia.

În cazul unui aviz favorabil pentru acordarea sau menţinerea autorizaţiei de comercializare a produsului medicinal, la aviz se anexează următoarele documente:

(a) un proiect al rezumatului caracteristicilor produsului, menţionat la art. 14; dacă este cazul, acesta va reflecta diferenţele dintre condiţiile veterinare existente în statele membre;

(b) condiţiile ce afectează autorizarea, în sensul alin. (4).

Articolul 37

În termen de 30 de zile de la primirea avizului, Comisia elaborează un proiect al deciziei ce urmează să fie luată cu privire la cerere, luând în considerare legislaţia comunitară.
În cazul unui proiect de decizie care prevede acordarea autorizaţiei de comercializare se anexează documentele menţionate la art. 36 alin. (5) pct. (2) lit. (a) şi (b).

Dacă, în mod excepţional, proiectul de decizie nu este conform avizului agenţiei, Comisia anexează, de asemenea, o explicaţie detaliată a motivelor pentru existenţa acestor diferenţe.
Proiectul de decizie este transmis statelor membre şi solicitantului.

Articolul 38

1. Decizia finală cu privire la cerere se adoptă în conformitate cu procedura menţionată la art. 89 alin. (2).

2. Regulamentul de procedură al Comitetului permanent, stabilit conform art. 89 alin. (1), se modifică pentru a lua în considerare sarcinile care îi revin acestuia în conformitate cu prezentul capitol.

Aceste modificări includ următoarele:

- cu excepţia cazurilor menţionate la art. 37 al treilea alineat, avizul Comitetului permanent se emite în scris,

- fiecare stat membru are la dispoziţie cel puţin 28 de zile pentru a transmite Comisiei observaţii scrise cu privire la proiectul de decizie,

- fiecare stat membru poate solicita, în scris, examinarea proiectului de decizie de către Comitetul permanent, cererea fiind corespunzător motivată.

Dacă, în avizul Comisiei, observaţiile scrise ale unui stat membru ridică probleme noi, importante, de natură ştiinţifică sau tehnică, care nu au fost abordate în avizul agenţiei, preşedintele suspendă procedura şi trimite cererea înapoi la agenţie pentru examinare suplimentară.

Comisia adoptă dispoziţiile necesare aplicării prezentului alineat în conformitate cu procedura menţionată la art. 89 alin. (2).

3. Decizia menţionată la alin. (1) se adresează statelor membre interesate de subiectul în cauză şi se comunică titularului autorizaţiei de comercializare. Statele membre acordă sau retrag autorizaţia de comercializare sau modifică condiţiile unei autorizaţii de comercializare, după cum este necesar pentru aducerea la îndeplinire a deciziei, în termen de 30 de zile de la notificarea acesteia. Statele membre informează Comisia şi agenţia cu privire la aceasta.

Articolul 39

1. Orice cerere a titularului unei autorizaţii de comercializare privind modificarea autorizaţiei de comercializare care a fost acordată în conformitate cu dispoziţiile prezentului capitol se prezintă tuturor statelor membre care au autorizat anterior produsul medicinal veterinar în cauză.

Comisia adoptă, prin consultare cu agenţia, măsurile necesare pentru examinarea modificării condiţiilor unei autorizaţii de comercializare.

Aceste măsuri includ un sistem de notificare sau proceduri administrative referitoare la modificări minore şi precizează noţiunea de "modificare minoră".

Comisia adoptă aceste măsuri sub forma unui regulament de aplicare, în conformitate cu procedura menţionată la art. 89 alin. (2).

2. În caz de arbitraj prezentat Comisiei, procedura stabilită la art. 36, 37 şi 38 se aplică prin analogie modificărilor aduse autorizaţiei de comercializare.

Articolul 40

1. Dacă un stat membru consideră că este necesară modificarea condiţiilor unei autorizaţii de comercializare care a fost acordată conform dispoziţiilor prezentului capitol sau suspendarea sau retragerea acesteia pentru protecţia sănătăţii oamenilor sau a animalelor sau a mediului, statul membru în cauză sesizează imediat agenţia pentru aplicarea procedurilor stabilite la art. 36, 37 şi 38.

2. Fără a aduce atingere dispoziţiilor art. 35, în cazuri excepţionale, dacă adoptarea unor măsuri urgente este esenţială pentru protejarea sănătăţii oamenilor sau a animalelor sau pentru protecţia mediului, un stat membru poate suspenda comercializarea şi utilizarea produsului medicinal veterinar în cauză pe teritoriul său până la adoptarea deciziei definitive. Statul membru informează Comisia şi celelalte state membre cu privire la motivele acţiunii sale, cel târziu în următoarea zi lucrătoare.

Articolul 41

Art. 39 şi 40 se aplică, prin analogie, produselor medicinale veterinare autorizate de statele membre în urma avizului Comitetului dat în conformitate cu art. 4 din Directiva 87/22/CEE până la 1 ianuarie 1995.

Articolul 42

1. Agenţia publică un raport anual cu privire la aplicarea procedurilor stabilite în prezentul capitol şi trimite raportul Parlamentului European şi Consiliului pentru informare.

2. Până la 1 ianuarie 2001, Comisia publică o analiză detaliată a aplicării procedurilor stabilite în prezentul capitol şi propune orice modificare necesară pentru îmbunătăţirea acestor proceduri.

Consiliul decide, în condiţiile prevăzute în Tratat, cu privire la propunerea Comisiei, în termen de un an de la prezentarea acesteia.

Articolul 43

Dispoziţiile din art. 31 până la 38 nu se aplică produselor medicinale veterinare homeopatice menţionate la art. 19 alin. (2).

TITLUL IV

FABRICAŢIA ŞI IMPORTUL

Articolul 44

1. Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că, pe teritoriul lor, procesul de fabricaţie a produselor medicinale veterinare se realizează pe baza unei autorizaţii. Autorizaţia de fabricaţie este necesară şi în cazul în care produsele medicinale obţinute sunt destinate exportului.

2. Autorizaţia menţionată la alin. (1) este necesară atât pentru fabricaţia integrală cât şi pentru cea parţială precum şi pentru diferite procese de separare, ambalare sau prezentare. Cu toate acestea, această autorizaţie nu este necesară pentru preparare, separare, modificările ambalajului sau prezentare în cazul în care aceste procese se realizează, numai pentru furnizarea cu amănuntul, de către farmaciştii din farmaciile care eliberează produse medicinale pe bază de reţete sau de către persoanele din statele membre care sunt autorizate legal să desfăşoare aceste activităţi.

3. Autorizaţia menţionată la alin. (1) este necesară, de asemenea, pentru importurile din ţări terţe într-un stat membru; prezentul titlu şi art. 83 se aplică acestor importuri în acelaşi mod ca şi fabricaţiei.

Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a garanta că produsele medicinale veterinare importate pe teritoriul lor dintr-o ţară terţă şi destinate unui alt stat membru sunt însoţite de copia autorizaţiei menţionate la alin. (1).

Articolul 45

Pentru a obţine autorizaţia de fabricaţie, solicitantul trebuie să îndeplinească cel puţin următoarele condiţii:

(a) specifică produsele medicinale veterinare şi formele farmaceutice ce urmează să fie produse sau importate şi, de asemenea, locul unde acestea urmează să fie produse şi/sau controlate;

(b) are la dispoziţie, pentru fabricaţia sau importul produselor menţionate, clădiri, echipamente tehnice şi unităţi de control corespunzătoare şi suficiente, care corespund cerinţe legale stabilite de statul membru în cauză cu privire atât la fabricaţia cât şi la controlul şi depozitarea produselor, conform art. 24;

(c) dispune, cel puţin, de serviciile unei persoane calificate în sensul art. 52.

Solicitantul furnizează, în cererea sa, date care să permită stabilirea respectării cerinţelor de mai sus.

Articolul 46

1. Autoritatea competentă a statului membru emite autorizaţia de fabricaţie numai după ce stabileşte autenticitatea datelor furnizate conform art. 45, printr-o investigaţie realizată de reprezentanţii acesteia.

2. Pentru a asigura respectarea condiţiilor menţionate la art. 45, acordarea autorizaţiei poate să fie condiţionată de îndeplinirea anumitor obligaţii, impuse fie la acordarea autorizaţiei, fie la o dată ulterioară.

3. Autorizaţia este valabilă numai pentru clădirile specificate în cerere şi pentru produsele medicinale veterinare şi formele farmaceutice specificate în cererea respectivă.

Articolul 47

Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a garanta că termenul necesar pentru procedura de acordare a autorizaţiei de fabricaţie nu depăşeşte 90 de zile de la data primirii cererii de către autoritatea competentă.

Articolul 48

Dacă titularul unei autorizaţii de fabricaţie solicită o modificare a datelor menţionate la art. 45 primul alineat lit. (a) şi (b), termenul necesar pentru procedura aferentă cererii respective nu depăşeşte 30 de zile. În cazuri excepţionale, termenul menţionat poate fi prorogat la 90 de zile.

Articolul 49

Autoritatea competentă a statului membru poate să ceară solicitantului informaţii suplimentare cu privire la informaţiile prezentate conform art. 45 şi la persoana calificată menţionată la art. 52; dacă autoritatea competentă în cauză îşi exercită acest drept, aplicarea termenelor stabilite menţionate la art. 47 şi 48 se suspendă până la furnizarea datelor suplimentare solicitate.

Articolul 50

Titularul unei autorizaţii de fabricaţie are cel puţin următoarele obligaţii:

(1) să dispună de serviciile unui personal care respectă condiţiile existente în statul membru în cauză referitoare atât la fabricaţie cât şi la control;

(2) să elibereze produsele medicinale veterinare autorizate numai în conformitate cu legislaţia statelor membre în cauză;

(3) să informeze anticipat autoritatea competentă cu privire la modificările pe care doreşte să le aducă oricărora dintre informaţiile furnizate conform art. 45; autoritatea competentă este informată imediat în orice situaţie în care persoana calificată, menţionată la art. 52, este înlocuită în mod neprevăzut;

(4) să permită reprezentanţilor autorităţii competente a statului membru în cauză accesul în clădirile sale în orice moment;

(5) să dea posibilitatea persoanei calificate, menţionate la art. 52, să-şi desfăşoare activitatea, în special punându-i la dispoziţie toate facilităţile necesare;

(6) să respecte principiile şi liniile directoare de bună practică de fabricaţie pentru produse medicinale, conform legislaţiei comunitare;

(7) să păstreze o evidenţă detaliată a tuturor produselor medicinale veterinare pe care le furnizează, inclusiv mostre, în conformitate cu legislaţia ţărilor de destinaţie. Pentru fiecare tranzacţie, indiferent dacă aceasta face sau nu obiectul unei plăţi, trebuie înregistrate cel puţin următoarele informaţii:

- data,

- denumirea produsului medicinal veterinar,

- cantitatea furnizată,

- numele şi adresa destinatarului,

- numărul lotului.

Această evidenţă este pusă la dispoziţia autorităţilor competente în vederea inspecţiei pe o perioadă de cel puţin trei ani.

Articolul 51

Principiile şi liniile directoare de bună practică de fabricaţie pentru produsele medicinale veterinare, menţionate la art. 50 lit. (f), se adoptă printr-o directivă adresată statelor membre în conformitate cu procedura stabilită la art. 89 alin. (2).

Comisia publică linii directoare detaliate, pe care le revizuieşte după caz pentru a le adapta progresului ştiinţific şi tehnic.

Articolul 52

1. Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a garanta că titularul autorizaţiei de fabricaţie dispune permanent şi continuu, cel puţin, de serviciile unei persoane calificate care îndeplineşte condiţiile stabilite la art. 53 şi este responsabilă, în special, de îndeplinirea îndatoririlor specificate la art. 55.

2. Dacă titularul autorizaţiei îndeplineşte personal condiţiile stabilite la art. 53, acesta poate să-şi asume responsabilitatea menţionată la alin. (1).

Articolul 53

1. Statele membre se asigură că persoana calificată menţionată la art. 52 îndeplineşte condiţiile minime de calificare stabilite la alin. (2) şi (3).

2. Persoana calificată posedă o diplomă, certificat sau alte documente doveditoare pentru calificările oficiale, acordate la absolvirea cursurilor unei universităţi sau a unor cursuri recunoscute ca echivalente de către statul membru în cauză, care să dureze o perioadă de cel puţin patru ani de studii teoretice şi practice în una dintre următoarele discipline ştiinţifice: farmacie, medicină, medicină veterinară, chimie, chimie şi tehnologie farmaceutică, biologie.

Totuşi, se admite şi o durată minimă de cursuri universitare de trei ani şi jumătate, dacă aceste cursuri sunt urmate de o perioadă de formare teoretică şi practică de cel puţin un an, care include şi o perioadă de formare de minimum şase luni într-o farmacie pentru public, coroborată cu un examen de nivel universitar.

Dacă într-un stat membru coexistă două cursuri universitare sau două cursuri recunoscute ca echivalente şi dacă unul dintre acestea durează patru ani şi celălalt trei ani, se consideră că diploma, certificatul sau alte documente doveditoare pentru calificările oficiale, acordate la absolvirea cursurilor universitare de trei ani sau a unor cursuri echivalente îndeplinesc condiţiile referitoare la durată menţionate în primul paragraf, în măsura în care diplomele, certificatele sau alte documente doveditoare pentru calificările oficiale, acordate la absolvirea ambelor tipuri de cursuri, sunt recunoscute ca echivalente de către statul în cauză.

Cursurile includ studii teoretice şi practice care cuprind cel puţin următoarele discipline fundamentale:

- fizică experimentală,

- chimie anorganică şi generală,

- chimie organică,

- chimie analitică,

- chimie farmaceutică, inclusiv analiza produselor medicinale,

- biochimie generală şi aplicată (medicală),

- fiziologie,

- microbiologie,

- farmacologie,

- tehnologie farmaceutică,

- toxicologie,

- farmacognozie (studiul compoziţiei şi efectelor principiilor active ale substanţelor naturale de origine vegetală şi animală).

Studiile privind disciplinele respective trebuie să fie structurate în aşa fel încât să permită persoanei în cauză îndeplinirea obligaţiilor specificate la art. 55.

În măsura în care unele diplome, certificate sau alte documente doveditoare pentru calificările oficiale menţionate în prezentul alineat nu îndeplinesc criteriile stabilite mai sus, autoritatea competentă a statului membru se asigură că persoana în cauză prezintă dovezi care să ateste că posedă, în domeniile respective, cunoştinţele necesare pentru fabricaţia şi controlul produselor medicinale veterinare.

3.Persoana calificată a acumulat o experienţă practică de minimum doi ani în una sau mai multe din întreprinderile care au obţinut o autorizaţie de fabricaţie, în activităţile de analiză calitativă a produselor medicinale, analiză cantitativă a substanţelor active, precum şi în activităţile de testare şi control, necesare pentru asigurarea calităţii produselor medicinale veterinare.

Durata experienţei practice se poate reduce cu un an, dacă durata cursurilor universitare este de cel puţin cinci ani, şi cu un an şi jumătate, dacă durata cursurilor universitare este de cel puţin şase ani.

Articolul 54

1. O persoană care, la data intrării în vigoare a Directivei 81/851/CEE, desfăşoară, într-un stat membru, activităţile persoanei menţionate la art. 52, fără a se conforma dispoziţiilor din art. 53, este calificată pentru a continua să desfăşoare aceste activităţi în statul în cauză.

2. Titularul unei diplome, unui certificat sau al altor documente doveditoare de calificare oficială acordate la absolvirea cursurilor universitare - sau a unor cursuri recunoscute ca echivalente de către statul membru în cauză - într-o disciplină ştiinţifică care să-i permită să desfăşoare activităţile persoanei menţionate la art. 52 în conformitate cu legislaţia statului în cauză, poate, dacă a început cursurile respective înainte de 9 octombrie 1981, să fie considerat calificat pentru a a-şi asuma, în statul respectiv, îndatoririle persoanei menţionate la art. 52, cu condiţia să fi desfăşurat următoarele activităţi, timp de cel puţin doi ani înainte de 9 octombrie 1991, într-una sau mai multe dintre întreprinderile cu autorizaţie de fabricaţie: supravegherea producţiei şi/sau analiza calitativă şi cantitativă a substanţelor active, precum şi testarea şi verificarea necesare, sub autoritatea directă a unei persoane ce îndeplineşte condiţiile menţionate la art. 52, pentru a asigura calitatea produselor medicinale veterinare.

Dacă persoana în cauză a acumulat experienţa practică menţionată în primul paragraf înainte de 9 octombrie 1971, este necesar să efectueze încă un an de experienţă practică, conform condiţiilor menţionate în primul paragraf, înaintea desfăşurării acestor activităţi.

Articolul 55

1. Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a asigura că persoana calificată menţionată la art. 52 are, fără a aduce atingere relaţiei acesteia cu titularul autorizaţiei de fabricaţie, în contextul procedurii menţionate la art. 56, următoarele îndatoriri:

(a) pentru produsele medicinale veterinare obţinute în statul membru în cauză, să garanteze că fiecare lot de produse medicinale veterinare este produs şi verificat conform legislaţiei în vigoare în statul membru în cauză şi în conformitate cu condiţiile autorizaţiei de comercializare;

(b) pentru produsele medicinale veterinare originare din ţări terţe, să garanteze că, în statul importator, fiecare lot de producţie face obiectul unei analize calitative complete, al analizei cantitative a cel puţin tuturor substanţelor active, precum şi al tuturor celorlalte teste şi verificări, necesare pentru asigurarea calităţii produselor medicinale veterinare în conformitate cu condiţiile autorizaţiei de comercializare.

Loturile de produse medicinale veterinare care au fost supuse acestor controale într-un stat membru şi sunt însoţite de rapoarte de control semnate de o persoană calificată sunt scutite de controalele de mai sus la comercializarea într-un alt stat membru.

2. Pentru produsele medicinale veterinare importate dintr-o ţară terţă, dacă au fost încheiate contracte corespunzătoare de către Comunitate cu ţara exportatoare prin care se asigură că producătorul produsului medicinal veterinar aplică standarde de bună practică de fabricaţie cel puţin echivalente cu cele comunitare şi se asigură, în ţara exportatoare, realizarea controalelor menţionate la alin. (1) primul paragraf lit. (b), persoana calificată poate fi scutită de responsabilitatea realizării acestor controale.

3. În toate situaţiile, în special dacă produsele medicinale veterinare sunt livrate pentru vânzare, persoana calificată trebuie să certifice, într-un registru sau într-un document echivalent prevăzut în acest scop, că fiecare lot de producţie satisface dispoziţiile prezentului articol; registrul sau documentul echivalent menţionat se actualizează pe măsură ce se realizează noi operaţiuni şi trebuie să rămână la dispoziţia reprezentanţilor autorităţii competente pe perioada specificată în dispoziţiile statului membru în cauză, în orice caz pe o perioadă de cel puţin cinci ani.

Articolul 56

Statele membre se asigură că obligaţiile persoanelor calificate prevăzute la art. 52 sunt îndeplinite prin intermediul măsurilor administrative corespunzătoare sau prin faptul că aceste persoane fac obiectul unui cod de conduită profesional.

Statele membre pot să prevadă suspendarea temporară a unei astfel de persoane la începerea unor proceduri administrative sau disciplinare împotriva sa pentru neîndeplinirea obligaţiilor ce îi revin.

Articolul 57

Dispoziţiile din prezentul titlu se aplică produselor medicinale veterinare homeopatice.

TITLUL V

ETICHETARE ŞI PROSPECT

Articolul 58

1. Următoarele informaţii, care trebuie să fie conforme cu datele şi documentele prezentate conform art. 12 şi 13 alin. (1) şi să fie aprobate de autorităţile competente, trebuie să apară cu caractere lizibile pe recipientele şi pe ambalajele exterioare ale produselor medicinale:

(a) denumirea produsului medicinal veterinar, care poate fi o denumire comercială sau denumirea comună, însoţită de o marcă comercială sau de denumirea producătorului sau o denumire ştiinţifică ori formulă, de o marcă comercială sau de denumirea producătorului; Dacă denumirea specială a unui produs medicinal care conţine numai o singură substanţă activă este o denumire comercială, această denumire trebuie însoţită, cu caractere lizibile, de denumirea internaţională comună recomandată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii, dacă există o asemenea denumire, sau, dacă nu există o asemenea denumire, de denumirea comună obişnuită;

(b) O descriere a substanţelor active exprimată calitativ şi cantitativ pe unitate de dozare sau în funcţie de forma de administrare pentru un volum sau o greutate dată, utilizând denumirile lor internaţionale comune recomandate de Organizaţia Mondială a Sănătăţii, dacă aceste denumiri există, sau, dacă aceste denumiri nu există, de denumirile comune obişnuite;

(c) Numărul de lot al producătorului;

(d) Numărul autorizaţiei de comercializare;

(e) Numele sau denumirea şi domiciliul sau sediul social al titularului autorizaţiei de comercializare şi al producătorului, dacă aceştia diferă;

(f) Speciile de animale cărora le este destinat produsul medicinal veterinar; metoda şi calea de administrare;

(g) Perioada de aşteptare, chiar dacă aceasta este zero, în cazul produselor medicinale veterinare administrate animalelor folosite ca sursă de alimente;

(h) Data expirării, exprimată clar;

(i) Precauţii speciale pentru păstrare, dacă este cazul;

(j) Precauţii speciale pentru eliminarea produselor medicinale neutilizate sau a deşeurilor provenind din produsele medicinale, dacă este cazul;

(k) Informaţii care trebuie specificate în conformitate cu art. 26 alin. (1), dacă este cazul;

(l) Menţiunea "Numai pentru tratamentul animalelor".

2. Indicarea formei farmaceutice şi a conţinutului produsului, exprimat prin greutate, volum sau număr de doze, este obligatorie numai pe ambalajul exterior.

3. Dispoziţiile din anexa I partea I secţiunea A, în măsura în care privesc compoziţia calitativă şi cantitativă a produselor medicinale veterinare în substanţe active, se aplică informaţiilor prevăzute la alin. (1) lit. (b).

4. Informaţiile menţionate la alin. (1) lit. de la (f) la (l) trebuie să apară pe ambalajul exterior şi pe recipientul produselor medicinale în limba sau în limbile ţării în care acestea sunt comercializate.

Articolul 59

1. În ceea ce priveşte fiolele, informaţiile enumerate la art. 58 alin. (1) primul paragraf figurează pe ambalajul exterior. Cu toate acestea, pe recipiente sunt necesare numai următoarele informaţii:

- denumirea produsului medicinal veterinar,
- cantitatea substanţelor active,
- calea de administrare,
- numărul de lot al producătorului,
- data expirării,
- menţiunea "Numai pentru tratamentul animalelor".

2. În ceea ce priveşte recipientele mici care cuprind o singură doză, altele decât fiolele, pe care este imposibil să se specifice informaţiile menţionate la alin. (1), cerinţele art. 58 alin. (1) (2) şi (3) se aplică numai ambalajului exterior.

3. Datele menţionate la a treia şi a şasea liniuţă de la alin. (1) trebuie să figureze pe ambalajul exterior şi pe recipientul produselor medicinale în limba sau în limbile ţării în care acestea sunt comercializate.

Articolul 60

Dacă nu există ambalaj exterior, toate informaţiile care ar trebui să figureze pe acest ambalaj conform art. 58 şi 59 vor fi indicate pe recipient.

Articolul 61

1. Includerea unui prospect în ambalajul produselor medicinale veterinare este obligatorie, exceptând cazurile în care toate informaţiile obligatorii în temeiul prezentului articol pot fi indicate pe recipient şi ambalajul exterior. Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că prospectul priveşte numai produsul medicinal veterinar căruia îi este anexat. Prospectul se redactează în limba sau în limbile oficiale ale statului membru în care produsul medicinal este comercializat.

2. Prospectul trebuie să cuprindă cel puţin următoarele informaţii, care trebuie să fie conforme cu informaţiile şi documentele furnizate în temeiul art. 12 şi 13 alin. (1) şi să fie aprobate de autorităţile competente:

(a) numele sau denumirea şi domiciliul sau sediul social al titularului autorizaţiei de comercializare şi al producătorului, dacă aceştia diferă;

(b) denumirea produsului medicinal veterinar şi o declaraţie privind substanţele sale active exprimate calitativ şi cantitativ;

Dacă acestea există, se vor utiliza denumirile internaţionale comune recomandate de Organizaţia Mondială a Sănătăţii;

(c) indicaţiile terapeutice;

(d) contraindicaţii şi reacţii adverse, în măsura în care aceste informaţii sunt necesare pentru utilizarea produsului medicinal veterinar;

(e) speciile de animale cărora le este destinat produsul medicinal veterinar, dozarea pentru fiecare specie, metoda şi calea de administrare şi recomandări privind administrarea corectă, dacă este cazul;

(f) perioada de aşteptare, chiar dacă aceasta este zero, în cazul produselor medicinale veterinare administrate animalelor folosite ca sursă de alimente;

(g) precauţii speciale pentru păstrare, dacă este cazul;

(h) informaţii a căror specificare este impusă de art. 26 alin. (1), dacă este cazul;

(i) precauţii speciale pentru eliminarea produselor medicinale neutilizate sau a deşeurilor provenind din produse medicinale, dacă este cazul;

3. Datele menţionate la alin. (2) figurează în limba sau în limbile ţării în care este comercializat produsul. Celelalte informaţii trebuie să fie separate în mod clar de aceste informaţii.

Articolul 62

Dacă dispoziţiile din prezentul titlu nu sunt respectate iar somaţia adresată persoanei în cauză nu a avut nici un rezultat, autorităţile competente ale statelor membre pot suspenda sau retrage autorizaţia de comercializare.

Articolul 63

Cerinţele statelor membre privind condiţiile de eliberare către public, marcarea preţurilor pe produsele medicinale de uz veterinar şi drepturile de proprietate industrială nu sunt afectate de dispoziţiile prezentului titlu.

Articolul 64

1. Fără a aduce atingere dispoziţiilor alin. 2, produsele medicinale veterinare homeopatice sunt etichetate în conformitate cu dispoziţiile prezentului titlu şi sunt identificate prin includerea, pe etichetele lor, într-o formă clar lizibilă, a menţiunii "produs medicinal homeopatic de uz veterinar".

2. Pe lângă înscrierea clară a menţiunii "produs medicinal veterinar homeopatic fără indicaţii terapeutice aprobate", etichetarea şi, dacă este cazul, prospectul produselor medicinale veterinare homeopatice prevăzute la art. 17 alin. (1) prezintă exclusiv următoarele informaţii:

- denumirea ştiinţifică a suşei sau suşelor, urmată de gradul de diluţie, folosind simbolurile farmacopeii utilizate în conformitate cu art. 1 pct. (8),

- numele şi adresa titularului autorizaţiei de comercializare şi, dacă este cazul, al producătorului,

- modul de administrare şi, dacă este necesar, calea,

- data expirării, exprimată clar (lună, an),

- forma farmaceutică,

- conţinutul modelului de vânzare,

- precauţii speciale de păstrare, dacă este cazul,

- speciile ţintă,

- un avertisment special, dacă este necesar pentru produsul medicinal,

- numărul de lot al producătorului,

- numărul de înregistrare.

TITLUL VI

DETENŢIA, DISTRIBUIREA EN GROS ŞI ELIBERAREA PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE

Articolul 65

1. Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că distribuirea en gros de produse medicinale veterinare se realizează pe baza unei autorizaţii şi pentru a se asigura că termenul necesar pentru procedura de acordare a acestei autorizaţii nu depăşeşte 90 de zile de la data primirii cererii de către autoritatea competentă.

Statele membre pot exclude din definiţia distribuirii en gros livrările de produse medicinale veterinare în cantităţi mici de la un comerciant cu amănuntul la altul.

2. Pentru a obţine autorizaţia de distribuire, solicitantul trebuie să aibă la dispoziţia sa un personal competent din punct de vedere tehnic şi clădiri adecvate şi suficiente, conforme cu cerinţele stabilite în statul membru în cauză în ceea ce priveşte depozitarea şi manipularea produselor medicinale veterinare.

3. Titularul autorizaţiei de distribuire are obligaţia de a ţine o evidenţă detaliată. Pentru fiecare operaţiuni de intrare sau de ieşire trebuie înregistrate cel puţin următoarele informaţii:

(a) data;

(b) denumirea exactă a produsului medicinal veterinar;

(c) numărul de lot al producătorului, data expirării;

(d) cantitatea primită sau furnizată;

(e) denumirea şi adresa furnizorului sau destinatarului.

Cel puţin o dată pe an se efectuează un audit detaliat, în vederea comparării intrărilor şi ieşirilor de produse medicinale cu stocurile existente, fiind înregistrate toate discrepanţele.

Această evidenţă este pusă la dispoziţia autorităţilor competente în vederea inspectării pe o perioadă de cel puţin trei ani.

4. Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că produsele medicinale veterinare sunt furnizate de către comercianţii en gros numai către persoanele autorizate să desfăşoare activităţi în sectorul comerţului cu amănuntul în conformitate cu art. 66 sau către alte persoane autorizate legal să primească produse medicinale veterinare de la comercianţii en gros.

Articolul 66

1. Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că vânzarea cu amănuntul a produselor medicinale veterinare este efectuată numai de către persoane autorizate să desfăşoare asemenea activităţi prin legislaţia statului membru în cauză.

2. Orice persoană autorizată, în temeiul alin. (1), să vândă produse medicinale veterinare are obligaţia de a ţine o evidenţă detaliată. Pentru fiecare operaţiune de intrare sau de ieşire trebuie înregistrate următoarele informaţii:

(a) data,

(b) denumirea exactă a produsului medicinal veterinar;

(c) numărul de lot al producătorului;

(d) cantitatea primită sau furnizată;

(e) denumirea şi adresa furnizorului sau destinatarului;

(f) dacă este cazul, numele şi adresa veterinarului care eliberează prescripţia şi o copie a prescripţiei.

Cel puţin o dată pe an se efectuează un audit detaliat, în vederea comparării intrărilor şi ieşirilor de produse medicinale cu stocurile existente, fiind înregistrate toate discrepanţele.

Această evidenţă este pusă la dispoziţia autorităţilor competente în vederea inspectării pe o perioadă de trei ani.

3. Statele membre pot limita numărul de cerinţe privind documentaţia detaliată menţionate la alin. (2). Cu toate acestea, aceste cerinţe se aplică întotdeauna în cazul produselor medicinale veterinare care sunt destinate administrării la animale folosite ca sursă de alimente şi care sunt disponibile numai pe baza unei prescripţii veterinare sau cu privire la care trebuie respectată o perioadă de aşteptare.

4. La 1 ianuarie 1992 cel târziu, statele membre transmit Comisiei o listă a produselor medicinale veterinare care pot fi eliberate fără prescripţie.

După ce ia notă de comunicarea statelor membre, Comisia stabileşte dacă ar trebui propuse măsuri adecvate pentru redactarea unei liste comunitare cu asemenea produse medicinale.

Articolul 67

Fără a aduce atingere normelor comunitare sau naţionale mai severe cu privire la eliberarea de produse medicinale veterinare şi pentru a proteja sănătatea oamenilor şi a animalelor, pentru eliberarea către public a următoarelor produse medicinale veterinare este obligatorie o prescripţie;

(a) acele produse care fac obiectul unor restricţii oficiale cu privire la furnizare sau utilizare, cum ar fi:

- restricţii care decurg din aplicarea convenţiilor relevante ale Naţiunilor Unite privind substanţele narcotice şi psihotrope,

- restricţii privind utilizarea produselor medicinale veterinare care decurg din dreptul comunitar;

(b) acele produse cu privire la care veterinarul trebuie să urmeze precauţii speciale pentru a evita orice riscuri inutile pentru:

- speciile ţintă,

- persoana care administrează produsele animalului,

- consumatorul alimentelor obţinute din animalul tratat,

- mediu;

(c) acele produse destinate tratamentelor sau proceselor patologice care necesită un diagnostic prealabil precis sau a căror utilizare poate avea efecte care să împiedice sau să interfereze cu măsurile ulterioare de diagnostic sau terapeutice;

(d) formulele magistrale destinate animalelor.

De asemenea, este necesară o prescripţie pentru produsele medicinale veterinare noi care conţin o substanţă activă autorizată în vederea utilizării într-un produs medicinal veterinar de mai puţin de cinci ani, exceptând cazurile în care, luând în considerare informaţiile şi datele furnizate de solicitant sau experienţa acumulată în utilizarea practică a produsului medicinal veterinar, autorităţile competente consideră că nu se aplică nici unul din criteriile menţionate la literele de la (a) la (d) din primul alineat.

Articolul 68

1. Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a garanta că numai persoanele abilitate în temeiul legislaţiei lor naţionale în vigoare posedă sau au sub controlul lor produse medicinale veterinare sau substanţe care pot fi utilizate ca produse medicinale veterinare care au proprietăţi anabolice, antiinfecţioase, antiparazitare, antiinflamatorii, hormonale sau psihotrope.

2. Statele membre păstrează o evidenţă a producătorilor şi distribuitorilor autorizaţi să posede substanţe active care pot fi utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare cu proprietăţile menţionate la alin. (1). Aceste persoane trebuie să ţină o evidenţă detaliată a tuturor tranzacţiilor cu substanţe care pot fi folosite la fabricarea produselor medicinale veterinare şi să pună această evidenţă la dispoziţia autorităţilor competente în vederea inspecţiei pe o perioadă de cel puţin trei ani.

3. Toate modificările care trebuie aduse listei de substanţe menţionate la alin. (1) se adoptă în conformitate cu procedura menţionată la art. 89 alin. (2).

Articolul 69

Statele membre garantează că proprietarii sau crescătorii de animale folosite ca sursă de alimente pot face dovada achiziţionării, deţinerii şi administrării produselor medicinale veterinare care conţin substanţele prevăzute la art. 68; statele membre pot extinde domeniul de aplicare al acestei obligaţii şi la alte produse medicinale veterinare.

În special, statele membre pot solicita păstrarea unei evidenţe în care să figureze cel puţin următoarele informaţii:

(a) data;

(b) denumirea produsului medicinal veterinar;

(c) cantitatea;

(d) denumirea şi adresa furnizorului produsului medicinal;

(e) identificarea animalelor tratate.

Articolul 70

Prin derogare de la art. 9 şi 67, statele membre garantează că veterinarii care prestează servicii într-un alt stat membru pot lua cu ei şi administra animalelor cantităţi mici de produse medicinale veterinare prefabricate care nu depăşesc cerinţele zilnice, altele decât produse medicinale veterinare imunologice a căror utilizare nu este autorizată în statul membru în care sunt prestate serviciile (denumit în continuare statul membru gazdă), cu condiţia îndeplinirii următoarelor condiţii:

(a) autorizaţia de comercializare a produsului prevăzută la art. 5, 7 şi 8 a fost emisă de autorităţile competente ale statului membru în care veterinarul este stabilit;

(b) produsele medicinale veterinare sunt transportate de veterinar în ambalajul original al producătorului;

(c) produsele medicinale veterinare destinate administrării la animale folosite ca sursă de alimente au aceeaşi compoziţie calitativă şi cantitativă în ceea ce priveşte substanţele active ca şi produsele medicinale autorizate în conformitate cu art. 5, 7 şi 8 în statul membru gazdă;

(d) veterinarul care prestează servicii într-un alt stat membru se familiarizează cu bunele practici veterinare aplicate în statul membru respectiv şi garantează respectarea perioadei de aşteptare specificate pe eticheta produsului medicinal veterinar în cauză, exceptând cazurile în care acesta poate presupune în mod rezonabil că ar trebui specificată o perioadă de aşteptare mai lungă pentru a respecta aceste bune practici veterinare;

(e) veterinarul nu furnizează nici un produs medicinal veterinar proprietarului sau crescătorului animalelor tratate în statul membru gazdă, decât dacă acest lucru este permis de normele statului membru gazdă; în acest caz, totuşi, acesta furnizează produsul medicinal veterinar numai pentru animalele aflate în grija sa şi numai în cantităţile minime necesare pentru efectuarea tratamentului animalelor în cauză;

(f) veterinarul trebuie să păstreze o evidenţă detaliată a animalelor tratate, a diagnosticului, a produselor medicinale veterinare administrate, a dozelor administrate, a duratei tratamentului şi a perioadei de aşteptare aplicate. Această evidenţă este pusă la dispoziţia autorităţilor competente din statul membru gazdă în vederea inspectării pe o perioadă de cel puţin trei ani;

(g) gama şi cantitatea totală a produselor medicinale veterinare transportate de veterinar nu le depăşesc pe cele necesare în general pentru necesităţile zilnice ale bunei practici veterinare.

Articolul 71

1. În absenţa unei legislaţii comunitare specifice privind utilizarea produselor medicinale veterinare imunologice pentru eradicarea sau controlul bolilor animalelor, un stat membru poate interzice, în

conformitate cu legislaţia sa naţională, fabricarea, importul, deţinerea, vânzarea, livrarea şi/sau utilizarea produselor medicinale veterinare imunologice, pe întregul său teritoriu sau pe o parte din acesta, dacă se constată că:

(a) administrarea produsului medicinal la animale va interfera cu aplicarea unui program naţional de diagnostic, control sau eradicare a bolilor animalelor sau va provoca dificultăţi în certificarea absenţei contaminării animalelor vii sau a alimentelor sau altor produse obţinute de la animalele tratate;

(b) boala pentru care produsul medicinal conferă imunitate este în general absentă de pe teritoriul în cauză.

2. Autorităţile competente ale statelor membre informează Comisia cu privire la toate cazurile în care sunt aplicate dispoziţiile alin. (1).

TITLUL VII

FARMACOVIGILENŢA

Articolul 72

1. Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a încuraja raportarea către autorităţile competente a reacţiilor adverse presupuse ale produselor medicinale veterinare.

2. Statele membre pot impune cerinţe specifice veterinarilor şi altor profesionişti din domeniul ocrotirii sănătăţii cu privire la raportarea reacţiilor adverse grave sau neaşteptate presupuse sau a reacţiilor adverse umane presupuse, în special când această raportare este o condiţie a autorizaţiei de comercializare.

Articolul 73

Pentru a asigura adoptarea unor decizii de reglementare corespunzătoare privind produsele medicinale veterinare în cadrul Comunităţii, având în vedere informaţiile obţinute cu privire la reacţiile adverse la produsele medicinale veterinare în condiţii normale de utilizare, statele membre instituie un sistem de farmacovigilenţă veterinară. Acest sistem este utilizat pentru centralizarea informaţiilor utile în supravegherea produselor medicinale veterinare, în special privind reacţiile adverse la animale şi la oameni legate de utilizarea produselor medicinale veterinare, precum şi pentru evaluarea acestor informaţii în mod ştiinţific.

Aceste informaţii se corelează cu datele disponibile privind vânzarea şi prescrierea produselor medicinale veterinare.

Acest sistem ia de asemenea în considerare toate informaţiile disponibile referitoare la lipsa eficacităţii anticipate, utilizarea fără respectarea indicaţiilor, studiile privind valabilitatea perioadei de aşteptare şi posibilele probleme de mediu care ar putea rezulta în urma utilizării produselor, interpretate în conformitate cu liniile directoare comunitare menţionate la art. 77 alin. (1), care ar putea avea un impact asupra evaluării beneficiilor şi riscurilor lor.

Articolul 74

Titularul autorizaţiei de comercializare are în mod permanent şi continuu la dispoziţia sa o persoană cu o calificare corespunzătoare, responsabilă în domeniul farmacovigilenţei.

Această persoană calificată are următoarele responsabilităţi:

(a) instituirea şi întreţinerea unui sistem care asigură faptul că informaţiile privind toate reacţiile adverse presupuse care sunt raportate personalului societăţii, inclusiv reprezentanţilor acesteia, sunt centralizate şi corelate astfel încât să fie accesibile în cel puţin un loc de pe teritoriul Comunităţii;

(b) pregătirea, pentru autorităţile competente, a rapoartelor menţionate la art. 75, în forma stabilită de aceste autorităţi, în conformitate cu liniile directoare de la art. 77 alin. (1);

(c) asigurarea faptului că orice solicitare din partea autorităţilor competente privind furnizarea de informaţii suplimentare necesare pentru evaluarea beneficiilor şi riscurilor pe care le prezintă un produs medicinal veterinar este satisfăcută prompt şi complet, inclusiv furnizarea de informaţii privind volumul vânzărilor sau prescrierilor produsului medicinal veterinar în cauză;

(d) furnizarea, către autorităţile competente, a oricăror alte informaţii relevante pentru evaluarea beneficiilor şi riscurilor prezentate de un produs medicinal veterinar, inclusiv a informaţiilor corespunzătoare privind studiile de supraveghere realizate după comercializare.

Articolul 75

1. Titularul autorizaţiei de comercializare este obligat să ţină o evidenţă detaliată a tuturor reacţiilor adverse presupuse care apar în Comunitate sau într-o ţară terţă.

2. Titularul autorizaţiei de comercializare este obligat să înregistreze şi să raporteze autorităţii competente din statul membru pe al cărui teritoriu a avut loc incidentul toate reacţiile adverse grave şi reacţiile adverse umane grave legate de utilizarea produselor medicinale veterinare, reacţii adverse despre care este de presupus să aibă cunoştinţă, sau care îi sunt aduse la cunoştinţă, imediat sau în nici un caz mai târziu de 15 zile calendaristice de la primirea informaţiilor.

3. Titularul autorizaţiei de comercializare se asigură că reacţiile adverse grave şi neaşteptate presupuse şi reacţiile adverse umane presupuse care apar pe teritoriul unei ţări terţe sunt raportate, în conformitate cu liniile directoare prevăzute la art. 77 alin. (1), astfel încât să fie la dispoziţia agenţiei şi autorităţilor competente din statul membru (statele membre) în care este autorizat produsul medicinal veterinar, imediat sau în nici un caz mai târziu de 15 zile calendaristice de la primirea informaţiilor.

4. În cazul produselor medicinale veterinare care au fost luate în considerare în domeniul de aplicare al Directivei 87/22/CEE sau care au beneficiat de procedurile de recunoaştere reciprocă prevăzute la art. 21, 22 şi 32 alin. (4) din prezenta directivă şi în cazul produselor medicinale veterinare pentru care a existat o trimitere la procedurile prevăzute la art. 36, 37 şi 38 din prezenta directivă, titularul autorizaţiei de comercializare se asigură de asemenea că toate reacţiile adverse grave presupuse şi reacţiile adverse umane presupuse care apar în Comunitate sunt raportate sub forma şi la intervalele asupra cărora urmează să se convină cu statul membru de referinţă sau cu o autoritate competentă desemnată drept stat membru de referinţă, astfel încât să fie accesibile statului membru de referinţă.

5. Cu excepţia cazului când au fost prevăzute alte cerinţe care constituie condiţii pentru acordarea autorizaţiei, evidenţele tuturor reacţiilor adverse sunt prezentate autorităţilor competente sub forma unui raport de securitate actualizat periodic, fie imediat, la cerere, fie periodic, după cum urmează: din şase în şase luni pentru primii doi ani de la autorizare, anual pentru următorii doi ani şi în momentul primei reînnoiri a autorizaţiei. Ulterior, raportul de securitate actualizat periodic se prezintă la interval de cinci ani, împreună cu cererea de reînnoire a autorizaţiei. Rapoartele de securitate actualizate periodic includ o evaluare ştiinţifică a beneficiilor şi riscurilor prezentate de produsul medicinal veterinar.

6. În urma acordării unei autorizaţii de comercializare, titularul autorizaţiei de comercializare poate cere modificarea termenelor menţionate în prezentul articol, în conformitate cu procedura prevăzută de Regulamentul (CE) nr. 541/95 al Comisiei[1], dacă este aplicabil.

_____

(1) JO L 55, 11.3.1995, p. 7. Regulament modificat de Regulamentul (CE) nr. 1146/98 (JO L 159, 3.6.1998, p. 31).

Articolul 76

1. Agenţia, în colaborare cu statele membre şi Comisia, instituie o reţea de prelucrare a datelor pentru a facilita schimbul de informaţii de farmacovigilenţă privind produsele medicinale comercializate în Comunitate.

2. Utilizând reţeaua prevăzută la alin. (1), statele membre se asigură că rapoartele privind reacţiile adverse grave presupuse şi reacţiile adverse umane presupuse, conform liniilor directoare menţionate la art.

77 alin. (1), care au avut loc pe teritoriul lor, sunt puse imediat la dispoziţia agenţiei şi celorlalte state membre cel mai târziu în termen de 15 zile calendaristice de la notificarea lor.

3. Statele membre se asigură că rapoartele privind reacţiile adverse grave presupuse şi reacţiile adverse umane presupuse care au avut loc pe teritoriul lor sunt puse imediat la dispoziţia titularului autorizaţiei de comercializare, cel mai târziu în termen de 15 zile calendaristice de la notificarea lor.

Articolul 77

1. Pentru a facilita schimbul de informaţii cu privire la farmacovigilenţă în cadrul Comunităţii, Comisia, prin consultare cu agenţia, statele membre şi părţile interesate, redactează linii directoare privind centralizarea, verificarea şi prezentarea rapoartelor privind reacţiile adverse, inclusiv cerinţele tehnice pentru schimbul electronic de informaţii de farmacovigilenţă veterinară în conformitate cu terminologia convenită la nivel internaţional.

Aceste linii directoare se publică în volumul 9 din Regulamentul privind produsele medicinale în Comunitatea Europeană şi iau în considerare eforturile internaţionale de armonizare desfăşurate în domeniul farmacovigilenţei.

2. Pentru interpretarea definiţiilor prevăzute la art. 1 pct. de la 10 la16 şi a principiilor enunţate în prezentul titlu, titularul autorizaţiei de comercializare şi autorităţile competente fac trimitere la liniile directoare prevăzute la alin. (1).

Articolul 78

1. În cazul în care, în urma evaluării datelor de farmacovigilenţă veterinară, un stat membru consideră că o autorizaţie de comercializare ar trebui suspendată, retrasă sau modificată pentru a restrânge indicaţiile sau disponibilitatea, pentru a modifica posologia, pentru a adăuga o contraindicaţie sau pentru a adăuga o nouă măsură de precauţie, acesta informează imediat agenţia, celelalte state membre şi titularul autorizaţiei de comercializare cu privire la aceasta.

2. În caz de urgenţă, statul membru în cauză poate suspenda autorizaţia de comercializare a unui produs medicinal veterinar, cu condiţia să informeze agenţia, Comisia şi celelalte state membre cel mai târziu în următoarea zi lucrătoare.

Articolul 79

Orice modificări care pot fi necesare pentru a actualiza dispoziţiile din art. de la 72 la 78 în scopul de a lua în considerare progresele ştiinţifice şi tehnice se adoptă în conformitate cu procedura prevăzută la art. 89 alin. (2).

TITLUL VIII

SUPRAVEGHERE ŞI SANCŢIUNI

Articolul 80

1. Autoritatea competentă din statul membru în cauză se asigură, prin intermediul unor inspecţii repetate, că sunt respectate cerinţele legale privind produsele medicinale veterinare.

Aceste inspecţii sunt efectuate de reprezentanţii autorizaţi ai autorităţii competente, care sunt împuterniciţi:

(a) să inspecteze unităţile de producţie sau comerciale şi orice laboratoare însărcinate de titularul autorizaţiei de producţie să desfăşoare teste de control în conformitate cu art. 24;

(b) să recolteze mostre;

(c) să examineze orice documente referitoare la obiectul inspecţiei, sub rezerva dispoziţiilor în vigoare în statele membre de la 9 octombrie 1981, care introduc restricţii asupra acestei atribuţii în ceea ce priveşte descrierea metodei de fabricare.

2. Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că procesele de producţie utilizate la fabricarea produselor medicinale veterinare imunologice sunt validate integral şi că se asigură fabricarea unor loturi constante.

3. După fiecare dintre inspecţiile menţionate la alin. (1), funcţionarii care reprezintă autoritatea competentă raportează dacă producătorul se conformează principiilor şi liniilor directoare ale bunei practici de fabricaţie prevăzute la art. 51. Conţinutul acestor rapoarte este comunicat producătorului care face obiectul inspecţiei.

Articolul 81

1. Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că titularul autorizaţiei de comercializare şi, dacă este cazul, titularul autorizaţiei de fabricare furnizează dovezi cu privire la testele de control efectuate asupra produsului medicinal veterinar şi/sau componenţilor şi produselor intermediare ale procesului de producţie, în conformitate cu metodele stabilite în scopul acordării autorizaţiei de comercializare.

2. În sensul punerii în aplicare a alin. (1), statele membre pot cere titularului autorizaţiei de comercializare a produselor medicinale veterinare imunologice să prezinte autorităţilor competente copii ale tuturor rapoartelor de control semnate de persoana calificată în conformitate cu art. 55.

Titularul autorizaţiei de comercializare a produselor medicinale veterinare imunologice se asigură că un număr adecvat de mostre reprezentative din fiecare lot de produse medicinale veterinare este păstrat în stoc cel puţin până la data expirării şi, la cerere, furnizează prompt mostre autorităţilor competente.

Articolul 82

1. În cazul în care consideră necesar, un stat membru poate solicita titularului autorizaţiei de comercializare a produselor medicinale veterinare imunologice să prezinte mostre din loturile de producţie din vrac şi/sau ale produsului medicinal pentru a fi examinate de un laborator de stat sau de un laborator aprobat înainte de intrarea în circulaţie.

În cazul unui lot fabricat într-un alt stat membru, examinat de autoritatea competentă a unui alt stat membru şi declarat conform cu specificaţiile naţionale, acest control poate fi efectuat numai după ce rapoartele de control privind lotul în cauză au fost examinate, după ce Comisia a fost informată şi dacă diferenţa dintre condiţiile veterinare ale celor două state membre în cauză justifică un asemenea control.

2. Exceptând cazurile în care Comisia a fost informată că este necesar un termen mai lung pentru finalizarea analizelor, statele membre asigură că orice astfel de examinare se finalizează în termen de 60 de zile de la primirea mostrelor. Rezultatele examinării îi sunt notificate titularului autorizaţiei de comercializare în acelaşi termen.

3. Până la 1 ianuarie 1992, statele membre informează Comisia cu privire la produsele medicinale veterinare imunologice care fac obiectul unui control oficial obligatoriu înaintea introducerii pe piaţă.

Articolul 83

1. Autorităţile competente ale statelor membre suspendă sau retrag autorizaţia de comercializare dacă este evident că:

(a) produsul medicinal veterinar se dovedeşte vătămător în condiţiile de utilizare declarate în momentul depunerii cererii pentru autorizaţie sau ulterior;

(b) produsul medicinal veterinar nu are nici un efect terapeutic asupra speciilor de animale cărora le este destinat tratamentul;

(c) compoziţia sa calitativă şi cantitativă nu este cea declarată;

(d) perioada de aşteptare recomandată este inadecvată pentru a se asigura că produsele alimentare obţinute din animalul tratat nu conţin reziduuri care ar putea constitui un pericol pentru sănătatea consumatorului;

(e) produsul medicinal veterinar este pus în vânzare pentru o utilizare care este interzisă de alte dispoziţii comunitare.

Totuşi, până la adoptarea normelor comunitare, autorităţile competente pot refuza să acorde o autorizaţie pentru un produs medicinal veterinar în cazurile în care această măsură este necesară pentru protecţia sănătăţii publice, a consumatorului sau a sănătăţii animalelor;

(f) informaţiile din documentele aferente cererii în temeiul art. 12 şi 13 alin. (1) şi art. 27 sunt incorecte;

(g) testele de control menţionate la art. 81 alin. (1) nu au fost efectuate;

(h) obligaţia menţionată la art. 26 alin. (2) nu a fost îndeplinită.

2. Autorizaţia poate fi suspendată sau retrasă dacă se constată că:

(a) informaţiile furnizate în sprijinul cererii în temeiul art. 12 şi 13 alin. (1) nu au fost modificate în conformitate cu art. 27 alin. (1) şi (5);

(b) informaţiile noi menţionate la art. 27 alin. (3) nu au fost comunicate autorităţilor competente.

Articolul 84

1. Fără a aduce atingere art. 83, statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că livrarea unui produs medicinal veterinar este interzisă şi că produsul medicinal în cauză este retras de pe piaţă dacă:

(a) este evident că produsul medicinal veterinar este vătămător în condiţiile de utilizare declarate în momentul depunerii cererii pentru autorizaţie sau ulterior, în temeiul art. 27 alin. (5);

(b) produsul medicinal veterinar nu are nici un efect terapeutic asupra speciilor de animale cărora le este destinat tratamentul;

(c) compoziţia calitativă şi cantitativă a produsului medicinal veterinar nu este cea declarată;

(d) perioada de aşteptare recomandată este inadecvată pentru a se asigura că produsele medicinale obţinute din animalul tratat nu conţin reziduuri care ar putea constitui un pericol pentru sănătatea consumatorului;

(e) nu au fost efectuate testele de control menţionate la art. 81 alin. (1) sau nu au fost respectate alte cerinţe sau obligaţii legate de acordarea autorizaţiei de fabricaţie menţionate la art. 44 alin. (1).

2. Autoritatea competentă poate impune interdicţia de furnizare şi retragerea de pe piaţă doar acelor loturi de producţie care fac obiectul contestaţiilor.

Articolul 85

1. Autoritatea competentă a unui stat membru suspendă sau retrage autorizaţia de fabricaţie pentru o categorie de preparate sau pentru toate preparatele dacă oricare dintre cerinţele prevăzute la art. 45 nu mai este îndeplinită.

2. În afară de măsurile prevăzute la art. 84, autoritatea competentă a unui stat membru poate fie să suspende fabricaţia au importul de produse medicinale veterinare provenind din ţări terţe, fie să suspende sau să retragă autorizaţia de fabricaţie pentru o categorie de preparate sau pentru toate preparatele, în cazul în care nu sunt respectate dispoziţiile privind fabricaţia sau importurile din ţări terţe.

Articolul 86

Dispoziţiile prezentului titlu se aplică produselor medicinale veterinare homeopatice.

Articolul 87

Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a-i încuraja pe veterinari şi pe ceilalţi profesionişti vizaţi să raporteze autorităţilor competente orice reacţii adverse ale produselor medicinale veterinare.

TITLUL IX

COMITETUL PERMANENT

Articolul 88

Orice modificări care sunt necesare în scopul adaptării anexei I pentru a lua în considerare progresele tehnice se adoptă în conformitate cu procedura prevăzută la art. 89 alin. (2).

Articolul 89

1. Comisia este asistată de un Comitet permanent pentru produse medicinale veterinare în scopul adaptării la progresele tehnice a directivelor referitoare la eliminarea barierelor tehnice în calea comerţului în sectorul produselor medicinale veterinare (denumit în continuare "Comitetul permanent").

2. Când se face trimitere la prezentul alineat, se aplică art. 5 şi 7 din Decizia 1999/468/CE, având în vedere dispoziţiile art. 8 din decizia menţionată.

Termenul prevăzut la art. 5 alin. (6) din Decizia 1999/468/CE se stabileşte la trei luni.

3. Comitetul permanent îşi adoptă regulamentul de procedură.

TITLUL X

DISPOZIŢII GENERALE

Articolul 90

Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că autorităţile competente în cauză îşi comunică reciproc informaţiile corespunzătoare, în special cu privire la respectarea cerinţelor adoptate pentru autorizaţia de fabricaţie sau pentru autorizaţia de comercializare.

În urma unei cereri motivate, statele membre comunică imediat rapoartele prevăzute la art. 80 alin. (3) autorităţilor competente ale altui stat membru. Dacă, după analiza rapoartelor, statul membru care primeşte rapoartele consideră că nu poate accepta concluziile la care au ajuns autorităţile competente din statul membru în care s-a realizat raportul, acesta informează autorităţile competente în cauză cu privire la motivele sale şi poate cere informaţii suplimentare. Statele membre în cauză depun eforturi pentru a ajunge la un acord. Dacă este necesar, în cazul unor divergenţe serioase de opinii, unul dintre statele membre în cauză informează Comisia.

Articolul 91

1. Fiecare stat membru ia toate măsurile necesare pentru a se asigura că agenţia este informată imediat cu privire la deciziile de acordare a autorizaţiei de comercializare şi la toate deciziile de refuzare sau

retragere a unei autorizaţii de comercializare, de anulare a unei decizii de refuzare sau retragere a unei decizii de comercializare, de interzicere a furnizării sau de retragere a unui produs de pe piaţă, împreună cu motivele pe care se întemeiază aceste decizii.

2. Titularul autorizaţiei de comercializare este obligat să notifice imediat statelor membre în cauză orice acţiune iniţiată de acesta pentru a suspenda comercializarea unui produs medicinal veterinar sau pentru a retrage un produs de pe piaţă, împreună cu motivele acestei acţiuni, dacă aceasta din urmă se referă la eficacitatea produsului medicinal veterinar sau la protecţia sănătăţii publice. Statele membre se asigură că aceste informaţii sunt aduse la cunoştinţa agenţiei.

3. Statele membre se asigură că informaţiile corespunzătoare privind acţiunile care sunt întreprinse în conformitate cu alin. (1) şi (2) şi care pot afecta protecţia sănătăţii în ţări terţe sunt aduse imediat la cunoştinţa organizaţiilor internaţionale interesate, iar o copie a acestor informaţii se comunică agenţiei.

Articolul 92

Statele membre îşi comunică reciproc toate informaţiile necesare pentru a garanta calitatea şi inocuitatea produselor medicinale veterinare homeopatice fabricate şi comercializate în Comunitate, în special informaţiile prevăzute la art. 90 şi 91.

Articolul 93

1. La cererea producătorului sau exportatorului de produse medicinale veterinare sau a autorităţilor din ţara terţă importatoare, statele membre atestă că producătorul respectiv deţine o autorizaţie de fabricaţie. La emiterea acestor certificate, statele membre respectă următoarele condiţii:

(a) au în vedere măsurile administrative în vigoare ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii;

(b) pentru produsele medicinale veterinare destinate exportului care sunt deja autorizate pe teritoriul lor, acestea furnizează rezumatul caracteristicilor produsului aprobat în conformitate cu art. 25 sau, în absenţa acestuia, un document echivalent.

2. Dacă producătorul nu deţine o autorizaţie de comercializare, acesta furnizează autorităţilor competente, în vederea stabilirii certificatului prevăzut la alin. (1), o declaraţie în care explică de ce nu este disponibilă autorizaţia de comercializare.

Articolul 94

Fiecare decizie menţionată în prezenta directivă şi luată de autorităţile competente ale statelor membre poate fi adoptată numai pentru motivele stabilite de prezenta directivă şi prezintă în detaliu considerentele pe care se întemeiază.

Decizia este notificată persoanei interesate, căreia i se comunică în acelaşi timp şi informaţii privind căile de atac de care dispune în conformitate cu legislaţia în vigoare precum şi termenul în care poate introduce căile de atac respective.

Autorizaţiile de comercializare şi deciziile de revocare a acestor autorizaţii sunt publicate de fiecare stat membru în jurnalul său oficial.

Articolul 95

Statele membre nu permit ca produsele alimentare de consum uman să provină de la animalele supuse testelor decât dacă au fost fixate limite maxime ale reziduurilor de către Comunitate, în conformitate cu dispoziţiile Regulamentului (CEE) nr. 2377/90, şi dacă a fost stabilită o perioadă de aşteptare adecvată pentru a garanta că această limită maximă nu este depăşită în produsele alimentare.

TITLUL XI

DISPOZIŢII FINALE

Articolul 96

Directivele 81/851/CEE, 81/852/CEE, 90/677/CEE şi 92/74/CEE menţionate în anexa II partea A se abrogă, fără a aduce atingere obligaţiilor statelor membre cu privire la termenul de transpunere stabilit în anexa II partea B.

Trimiterile făcute la directivele abrogate susmenţionate se interpretează ca trimiteri la prezenta directivă şi se interpretează în conformitate cu tabelul de corespondenţă din anexa III.

Articolul 97

Prezenta directivă intră în vigoare în a douăzecea zi de la publicarea în Jurnalul Oficial al Comunităţilor Europene.

Articolul 98

Prezenta directivă se adresează statelor membre.

Adoptată la Bruxelles, 6 noiembrie 2001.

Preşedintele	Preşedintele
N. FONTAINE	D. REYNDERS

ANEXA I

NORME ŞI PROTOCOALE ANALITICE, DE INOCUITATE, PRECLINICE ŞI CLINICE PENTRU TESTELE PRIVIND PRODUSELE MEDICINALE VETERINARE

INTRODUCERE

Informaţiile şi documentele care însoţesc cererea pentru autorizaţia de comercializare în temeiul art. 12 şi 13 alin. (1) sunt prezentate în conformitate cu cerinţele stabilite în prezenta anexă şi luându-se în considerare liniile directoare cuprinse în "Notă pentru solicitanţii de autorizaţii de comercializare pentru produse medicinale veterinare în statele membre ale Comunităţii Europene", publicată de Comisie în Normele de reglementare a produselor medicinale din Comunitatea Europeană, volumul V: Produsele medicinale veterinare.

La întocmirea dosarului pentru cererea de acordare a autorizaţiei de comercializare, solicitanţii iau în considerare liniile directoare comunitare referitoare la calitatea, securitatea şi eficacitatea produselor medicinale veterinare, publicate de Comisie în Normele de reglementare a produselor medicinale din Comunitatea Europeană.

Toate informaţiile care sunt relevante pentru evaluarea produsului medicinal în cauză se includ în cerere, indiferent dacă sunt favorabile sau nefavorabile produsului. În special, se prezintă toate detaliile relevante cu privire la orice test sau studiu incomplet sau abandonat referitor la produsul medicinal veterinar. De asemenea, după autorizarea comercializării, toate informaţiile relevante pentru evaluarea beneficiilor/riscurilor care nu sunt cuprinse în cererea iniţială sunt transmise imediat autorităţii competente.

Statele membre asigură efectuarea testărilor pe animale în conformitate cu Directiva Consiliului 86/609/CEE din 24 noiembrie 1986 privind apropierea actelor cu putere de lege şi actelor administrative ale statelor membre referitoare la protecţia animalelor utilizate în scopuri experimentale sau alte scopuri ştiinţifice[1].

Dispoziţiile titlului I al prezentei anexe se aplică produselor medicinale veterinare altele decât produsele medicinale veterinare imunologice.

Dispoziţiile titlului II al prezentei anexe se aplică produselor medicinale veterinare imunologice.

---

(1) JO L 358, 18.12.1986, p. 1.

TITLUL I

Cerinţe privind produsele medicinale veterinare altele decât produsele medicinale veterinare imunologice

PARTEA 1

Rezumatul dosarului

A. DATE ADMINISTRATIVE

Se identifică produsul medicinal veterinar care constituie obiectul cererii cu denumirea acestuia şi denumirea substanţei(lor) active, împreună cu concentraţia şi forma farmaceutică, metoda şi calea de administrare şi o descriere a prezentării comerciale finale a produsului.

Se indică numele şi adresa solicitantului, împreună cu denumirile şi adresele producătorilor şi ale unităţilor implicate în diferitele etape de fabricaţie (inclusiv a fabricantului produsului finit şi a fabricantului sau ale fabricanţilor substanţei sau substanţelor active) şi, dacă este cazul, denumirea şi adresa importatorului.

Solicitantul specifică numărul şi titlurile volumelor documentaţiei prezentate în sprijinul cererii şi indică mostrele prezentate, dacă este cazul.

La datele administrative se anexează un document care atestă faptul că producătorul este autorizat să producă produsele medicinale veterinare în cauză, conform definiţiei din art. 44, împreună cu o listă a ţărilor în care s-a acordat autorizaţia, copii ale tuturor rezumatelor caracteristicilor produsului în conformitate cu art. 14, aprobate de statele membre, precum şi o listă a ţărilor în care a fost depusă o cerere.

B. REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Solicitantul propune un rezumat al caracteristicilor produsului, în conformitate cu art. 14 din prezenta directivă.

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

C. RAPOARTELE SPECIALIŞTILOR

Conform art. 15 alin. (2) şi (3), trebuie să se prezinte rapoarte ale specialiştilor privind documentaţia analitică, documentaţia farmacotoxicologică, documentaţia privind reziduurile şi documentaţia clinică.

Fiecare raport al specialistului conţine o evaluare critică a diferitelor studii şi/sau teste efectuate în conformitate cu prezenta directivă şi prezintă toate datele relevante pentru evaluare. În avizul său, specialistul specifică dacă au fost oferite suficiente garanţii cu privire la calitatea, inocuitatea şi eficacitatea produsului în cauză. Un rezumat faptic nu este suficient.

Toate datele importante se prezintă în formă rezumată într-un apendice la raportul specialistului, redactat, ori de câte ori este posibil, sub formă de tabele sau grafice. Raportul specialistului şi rezumatele fac trimiteri precise la informaţiile cuprinse în documentaţia principală.

Fiecare raport este redactat de către o persoană având calificarea şi experienţa necesară. Specialistul semnează şi datează raportul şi anexează la acesta o scurtă descriere a studiilor, formării şi experienţei sale profesionale. Se declară relaţiile profesionale ale specialistului cu solicitantul.

PARTEA 2

Teste analitice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice) ale produselor medicinale veterinare altele decât produsele medicinale veterinare imunologice

Toate metodele de testare corespund stadiului progreselor ştiinţifice din momentul respectiv şi sunt metode validate; se prezintă rezultatele studiilor de validare. Descrierea metodei sau metodelor de testare se face într-un mod

detaliat, suficient de precis, astfel încât să fie posibilă reproducerea acestora în cadrul testelor de control efectuate la solicitarea autorităţii competente; se descrie suficient de detaliat orice aparat sau echipament special care se poate utiliza şi, dacă este posibil, descrierea este însoţită de o schemă. 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, descrierea menţionată se poate înlocui printr-o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.

A. DATE CALITATIVE ŞI CANTITATIVE ALE COMPONENŢILOR

Informaţiile şi documentele aferente cererii pentru autorizaţia de comercializare în temeiul art. 12 alin. (3) lit. (c) se prezintă în conformitate cu următoarele cerinţe.

1. Date calitative

"Datele calitative" ale tuturor componenţilor produsului medicinal reprezintă denumirea sau descrierea următoarelor:

- substanţa(ele) activă(e),

- componentul sau componenţii excipientului, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv coloranţi, conservanţi, adjuvanţi, stabilizatori, îngroşători, emulsifianţi, substanţe aromatice şi aromatizante etc.

- componenţii învelişului exterior al produselor medicinale - capsule, capsule gelatinoase etc.

- destinaţi ingerării de către animale sau administrării pe altă cale.

La aceste date se adaugă orice alte date relevante referitoare la recipient şi, după caz, la modul de închidere, împreună cu detalii ale dispozitivelor cu ajutorul cărora se utilizează sau se administrează produsul medicinal şi care se livrează împreună cu produsul medicinal.

2. "Terminologia uzuală", ce urmează să se utilizeze la descrierea componenţilor produselor medicinale, reprezintă, fără a aduce atingere aplicării celorlalte dispoziţii ale art. 12 alin. (3) lit. (c):

- pentru substanţele care apar în Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, în farmacopeea naţională a unuia din statele membre, titlul principal al monografiei în cauză, cu trimitere la farmacopeea respectivă,

- pentru alte substanţe, denumirea internaţională comună recomandată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS), la care se poate adăuga altă denumire comună sau, în lipsa acestora, denumirea ştiinţifică exactă; substanţele care nu au o denumire internaţională comună sau o denumire ştiinţifică exactă se descriu prin indicarea modului de preparare a acestora şi a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, orice alte detalii relevante,

- pentru coloranţi, identificarea prin codul "E" stabilit pentru aceştia în Directiva 78/25/CEE a Consiliului din 12 decembrie 1977 privind apropierea reglementărilor statelor membre privind coloranţii autorizaţi pentru utilizarea în produse medicinale(1).

_____

(1) JO L 11, 14.1.1978, p. 18. Directivă modificată ultima dată de Actul de aderare din 1985.

---

3. Date cantitative

3.1. Pentru a oferi "date cantitative" ale substanţelor active din produse medicinale, este necesar, în funcţie de forma farmaceutică în cauză, să se precizeze, pentru fiecare substanţă activă, masa sau numărul de unităţi de activitate biologică, fie pe doză standard fie pe unitate de masă sau volum.

Unităţile de activitate biologică se utilizează la substanţele care nu pot fi definite chimic. Dacă există o unitate internaţională de activitate biologică definită de Organizaţia Mondială a Sănătăţii, se utilizează aceasta. Dacă nu există o unitate internaţională definită, unităţile de activitate biologică se exprimă într-un mod care să ofere informaţii clare privind activitatea substanţelor.

Ori de câte ori este posibil, activitatea biologică se indică pe unităţi de masă sau volum.

La informaţiile menţionate se adaugă:

- la preparatele injectabile, masa sau unităţile de activitate biologică pentru fiecare substanţă activă din fiecare recipient, luând în considerare volumul utilizabil al produsului, după reconstituire, unde este cazul,

- la produsele medicinale ce urmează să fie administrate sub formă de picături, masa sau unităţile de activitate biologică pentru fiecare substanţă activă conţinută în numărul de picături ce corespund unei cantităţi de 1 ml sau 1 g de preparat,

- la siropuri, emulsii, preparate granulate şi alte forme farmaceutice ce urmează să fie administrate în cantităţi măsurate, masa sau unităţile de activitate biologică pentru fiecare substanţă activă din cantitatea măsurată.

3.2. Substanţele active prezente sub formă de compuşi sau derivaţi sunt descrise cantitativ prin masa lor totală şi, dacă este necesar sau relevant, prin masa entităţii sau entităţilor active ale moleculei.

3.3. Pentru produsele medicinale ce conţin o substanţă activă care face pentru prima dată obiectul unei cereri pentru obţinerea autorizaţiei de comercializare într-un stat membru, datele cantitative cu privire la o substanţă activă care este o sare sau un hidrat se exprimă întotdeauna prin masa entităţii sau entităţilor active din moleculă. Compoziţia cantitativă a tuturor produselor medicinale autorizate ulterior în statele membre se stabileşte în acelaşi mod pentru aceeaşi substanţă activă.

4. Dezvoltare galenică

Se furnizează o explicaţie pentru compoziţia, componenţii şi recipientul care au fost alese, precum şi pentru funcţia preconizată a excipienţilor din produsul finit.. Explicaţia respectivă este susţinută cu date ştiinţifice referitoare la dezvoltarea galenică. Se indică de asemenea supradozarea la fabricaţie şi justificarea acesteia.

B. DESCRIEREA METODEI DE FABRICAŢIE

Descrierea metodei de fabricaţie care se anexează la cererea pentru obţinerea autorizaţiei de comercializare, conform art. 12 alin. (3) lit. (d), se redactează astfel încât să ofere o imagine corespunzătoare cu privire la natura operaţiunilor realizate.

În acest sens, descrierea include cel puţin următoarele:

- menţionarea diferitelor etape de fabricaţie, astfel încât să se poată aprecia dacă procesele utilizate în fabricaţia formei farmaceutice respective ar fi putut să determine o deteriorare a componenţilor,
- pentru fabricaţia continuă, toate detaliile referitoare la măsurile de precauţie luate pentru asigurarea omogenităţii produsului finit,

- formula reală de fabricaţie, cu date cantitative privind toate substanţele utilizate, cantităţile de excipienţi, putând însă fi exprimate prin valori aproximative în măsura în care forma farmaceutică necesită acest lucru; se menţionează orice substanţă care ar putea să dispară în timpul fabricaţiei; se indică şi se justifică orice supradozare,

- se precizează etapele de fabricaţie în care se recoltează mostre pentru testele de control intermediar, dacă alte date din documentele care susţin cererea indică necesitatea efectuării acestor teste pentru controlul calităţii produsului finit,

- studiile experimentale care validează procesul de fabricaţie, dacă nu se utilizează o metodă standard de fabricaţie sau dacă acest lucru este esenţial privind produsul respectiv,

- pentru produsele medicinale sterile, detalii cu privire la procesele de sterilizare şi/sau procedeele aseptice utilizate.

C. CONTROLUL MATERIILOR PRIME

1. În sensul prezentului alineat. prin "materii prime" se înţeleg toţi componenţii unui produs medicinal şi, dacă este necesar, ai recipientului acestuia, conform definiţiei din secţiunea A pct. 1 de mai sus.

Pentru:

- o substanţă activă care nu este descrisă în Farmacopeea Europeană sau în farmacopeea unui stat membru sau

- o substanţă activă, descrisă în Farmacopeea Europeană sau în farmacopeea unui stat membru, când se prepară printr-o metodă care poate să lase impurităţi ce nu sunt menţionate în monografia farmacopeii şi pentru care monografia nu permite un control adecvat al calităţii, fabricată de o persoană diferită de solicitant, acesta din urmă poate dispune ca producătorul substanţei active să prezinte direct autorităţilor competente descrierea detaliată a metodei de fabricaţie, a controlului calităţii în timpul fabricaţiei şi a validării procedeelor. În acest caz, producătorul pune la dispoziţia solicitantului toate datele care ar putea să-i fie necesare acestuia din urmă pentru a-şi asuma responsabilitatea pentru produsul medicinal. Producătorul se angajează în scris faţă de solicitantul să asigure producţia unor loturi constante şi să nu modifice procesul de fabricaţie sau specificaţiile tehnice fără informarea solicitantului. Documentele şi informaţiile care susţin cererea privind aceste modificări se prezintă autorităţilor competente.

Datele şi documentele care însoţesc cererea pentru autorizaţia de comercializare, conform art. 12 alin. (3) lit. (i) şi (j) şi art. 13 alin. (1), conţin rezultatele testelor, inclusiv analize ale loturilor, în special pentru substanţele active, privind controlul calităţii tuturor componentelor utilizate. Prezentarea acestora se face conform dispoziţiilor prezentate în continuare.

1.1. Materii prime incluse în farmacopei

Monografiile Farmacopeii Europene se aplică tuturor substanţelor cuprinse în aceasta.

În privinţa altor substanţe, fiecare stat membru poate solicita consultarea propriei farmacopei naţionale pentru produsele fabricate pe teritoriul său.

Componentele care îndeplinesc condiţiile din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea unuia dintre statele membre pot fi considerate conforme cu art. 12 alin. (3) lit. (i). În acest caz, descrierea metodelor analitice se poate înlocui cu o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.

Totuşi, dacă o materie primă din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea unui stat membru a fost preparată printr-o metodă care ar putea să lase impurităţi care nu sunt controlate în monografia farmacopeii, trebuie să se declare impurităţile respective şi limitele maxime admise ale acestora şi trebuie să se descrie o metodă corespunzătoare de testare.

Coloranţii îndeplinesc, în toate cazurile, cerinţele Directivei 78/25/CEE a Consiliului.

Testele de rutină realizate pentru fiecare lot de materii prime trebuie să fie conforme cu cererea pentru autorizaţia de comercializare. Dacă se utilizează alte teste decât cele menţionate în farmacopee, trebuie făcută dovada îndeplinirii condiţiilor de calitate din farmacopee de către materiile prime.

În cazurile în care o specificaţie dintr-o monografie din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea naţională a unui stat membru ar putea să fie insuficientă pentru asigurarea calităţii substanţei, autorităţile competente pot solicita titularului autorizaţiei de comercializare să prezinte specificaţii mai adecvate.

Autorităţile competente informează autorităţile care răspund de farmacopeea în cauză. Titularul autorizaţiei de comercializare prezintă autorităţilor farmacopeii detalii privind presupusa insuficienţă şi specificaţiile suplimentare aplicate.

În cazurile în care o materie primă nu este descrisă nici în Farmacopeea Europeană, nici în farmacopeea unui stat membru, se poate accepta respectarea monografiei farmacopeii unei ţări terţe; în aceste cazuri, solicitantul prezintă o copie a monografiei însoţită, dacă este necesar, de validarea metodelor de testare conţinute în monografie precum şi de o traducere, dacă este cazul.

1.2. Materii prime care nu sunt incluse într-o farmacopee

Componentele care nu sunt incluse în nici o farmacopee se descriu sub forma unei monografii care trebuie să conţină următoarele rubrici:

(a) denumirea substanţei, care îndeplineşte condiţiile din secţiunea A pct. 2, la care se adaugă orice sinonime comerciale sau ştiinţifice;

(b) definiţia substanţei, stabilită conform Farmacopeii Europene, însoţită de orice documente explicative necesare, în special cele referitoare la structura moleculară, unde este cazul; la aceasta trebuie să se adauge o descriere corespunzătoare a metodei de sinteză. Dacă descrierea substanţelor este posibilă numai prin metoda de fabricaţie, descrierea trebuie să fie suficient de detaliată pentru a caracteriza o substanţă cu compoziţie şi efecte constante.

(c) metodele de identificare se pot descrie sub forma procedeelor tehnice complete utilizate pentru producerea substanţei precum şi sub forma metodelor de testare care trebuie aplicate în mod obişnuit;

(d) testele pentru determinarea purităţii se descriu cu referire la totalitatea impurităţilor previzibile, în special cele care pot avea un efect dăunător şi, dacă este necesar, cele care, având în vedere combinaţia de substanţe la care se referă cererea, ar putea să influenţeze negativ stabilitatea produsului medicinal sau să denatureze rezultatele analitice;

(e) referitor la substanţele complexe de origine vegetală sau animală trebuie să se facă o distincţie între situaţia în care efectele farmacologice multiple necesită controlul chimic, fizic sau biologic al componenţilor principali şi situaţia în care substanţele conţin una sau mai multe grupe de principii cu activitate similară, pentru care se poate accepta o metodă globală de dozare;

(f) dacă se utilizează materii prime de origine animală, se descriu măsurile pentru asigurarea necontaminării acestora cu posibili agenţi patogeni;

(g) toate precauţiile care ar putea să fie necesare în timpul depozitării materiei prime şi, dacă este necesar, termenul maxim de depozitare înaintea repetării testului.

1.3. Caracteristici fizico-chimice care pot afecta biodisponibilitatea

Se prezintă următoarele informaţii referitoare la substanţele active, fie că sunt sau nu cuprinse în farmacopei, ca parte a descrierii generale a substanţelor active, dacă biodisponibilitatea produsului medicinal depinde de acestea:

- forma cristalină şi coeficienţi de solubilitate,
- dimensiunea particulelor, după pulverizare dacă este cazul,
- starea de solvatare,
- coeficientul de repartiţie ulei/apă(1).

Primele trei liniuţe nu se aplică substanţelor utilizate numai în soluţie.

---

(1) Autorităţile competente pot solicita şi valorile pK/pH în cazul în care consideră că aceste informaţii sunt esenţiale.

---

2. Dacă în procesul de fabricaţie a produselor medicinale veterinare sunt folosite materiale sursă cum ar fi microorganismele, ţesuturile de origine vegetală sau animală, celulele sau fluidele (inclusiv sângele) de origine umană sau animală sau construcţiile celulare biotehnologice, se furnizează o descriere şi o documentaţie a originii şi istoriei acestor materii prime.

Descrierea materiei prime include strategia de fabricaţie, metodele de purificare/inactivare cu validarea acestora şi metodele de control intermediar prevăzute pentru asigurarea calităţii, securităţii şi conformităţii loturilor de produs finit.

2.1. Când se utilizează bănci de celule, se atestă menţinerea caracteristicilor celulare neschimbate la nivelul de trecere utilizat pentru fabricaţie şi ulterior.

2.2. Materialele de însămânţare, băncile de celule, amestecurile de ser şi alte materiale de origine biologică şi, ori de câte ori este posibil, materialele sursă din care sunt derivate se analizează pentru determinarea agenţilor externi.

Dacă prezenţa unor agenţi externi, posibil patogeni, este inevitabilă, materialul se utilizează numai dacă prelucrarea ulterioară asigură eliminarea şi/sau inactivarea acestora; aceasta se validează.

D. MĂSURI SPECIFICE PRIVIND PREVENIREA TRANSMITERII ENCEFALOPATIILOR SPONGIFORME ANIMALE

Solicitantul trebuie să demonstreze că produsul medicinal veterinar este fabricat conform Notei de îndrumare privind minimizarea riscului de transmitere a agenţilor encefalopatiei spongiforme animale prin intermediul produselor medicinale veterinare, precum şi actualizărilor acesteia, publicate de Comisie în volumul 7 al publicaţiei sale, "Normele de reglementare a produselor medicinale în Comunitatea Europeană".

E. TESTE DE CONTROL REALIZATE ÎN ETAPE INTERMEDIARE ALE PROCESULUI DE FABRICAŢIE

Datele şi documentele ce însoţesc o cerere pentru obţinerea autorizaţiei de comercializare, conform art. 12 alin. (3) lit. (i) şi (j) şi art. 13 alin. (1), includ detalii cu privire la testele pentru controlul produsului care se pot realiza într-o etapă intermediară a procesului de fabricaţie, în vederea asigurării uniformităţii caracteristicilor tehnice şi a procesului de producţie.

Aceste teste sunt esenţiale pentru verificarea conformităţii produsului medicinal cu formula în cazul în care, în mod excepţional, un solicitant propune o metodă analitică pentru testarea produsului finit, care nu include determinarea cantitativă a tuturor substanţelor active (sau a tuturor componenţilor excipienţilor cărora li se aplică aceleaşi cerinţe ca şi substanţelor active).

Acelaşi lucru este valabil în situaţia în care controlul calităţii produsului finit depinde de testele de control intermediar, în special dacă substanţa este definită în principal prin metoda sa de fabricaţie.

F. TESTE DE CONTROL PENTRU PRODUSUL FINIT

1. Pentru controlul produsului finit, un lot de produs finit conţine toate unităţile unei forme farmaceutice care s-au obţinut din aceeaşi cantitate iniţială de material şi au suferit aceeaşi serie de operaţii în procesul de fabricaţie şi/sau sterilizare sau, pentru un proces de producţie continuu, toate unităţile fabricate într-un termen dat.

În cererea pentru autorizaţia de comercializare se prezintă testele care se realizează, în mod obişnuit, la fiecare lot de produs finit. Se precizează frecvenţa testelor care nu se realizează în mod obişnuit. Se indică valorile limită pentru eliberare.

Datele şi documentele ce însoţesc cererea pentru autorizaţia de comercializare, conform art. 12 alin. (3) lit. (i) şi (j) şi art. 13 alin. (1), includ detalii referitoare la testele de control realizate pe produsul finit la eliberare. Prezentarea acestora se face conform dispoziţiilor prezentate în continuare.

Se aplică dispoziţiile cuprinse în monografiile generale din Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, din farmacopeea unui stat membru, pentru toate produsele definite în acestea.

Dacă se utilizează alte proceduri de testare şi valori limită decât cele menţionate în monografiile generale din Farmacopeea Europeană sau, dacă nu din aceasta, din farmacopeea unui stat membru, se prezintă dovada că produsul finit ar putea, dacă este testat conform acestor monografii, să îndeplinească condiţiile de calitate din acea farmacopee pentru forma farmaceutică în cauză.

1.1. Caracteristicile generale ale produsului finit

Printre testările produsului finit se includ întotdeauna câteva teste pentru controlul caracteristicilor generale ale unui produs. Aceste teste se referă, unde este cazul, la verificarea maselor medii şi a abaterilor maxime, la teste mecanice, fizice şi microbiologice, la determinarea caracteristicilor organoleptice, a caracteristicilor fizice ca densitatea, pH-ul, indicele de refracţie etc. Pentru fiecare dintre aceste caracteristici şi pentru fiecare caz special, solicitantul specifică standardele şi limitele de toleranţă.

Se descriu cu precizie condiţiile de testare, unde este cazul, împreună cu echipamentul/aparatura utilizate şi standardele, dacă acestea nu sunt prezentate în Farmacopeea Europeană sau în farmacopeea unui stat membru; acelaşi lucru este valabil pentru cazul în care nu este posibilă aplicarea metodelor prevăzute în aceste farmacopei.

În plus, formele farmaceutice solide ce trebuie să fie administrate oral fac obiectul unor studii in vitro pentru determinarea vitezei de eliberare şi de dizolvare a substanţei sau substanţelor active; aceste studii se realizează, de asemenea, în situaţiile în care administrarea se realizează pe altă cale, dacă autorităţile competente ale statului membru în cauză consideră acest lucru necesar.

1.2. Identificarea şi determinarea cantitativă a substanţei(lor) active

Identificarea şi determinarea cantitativă a substanţei(lor) active se realizează fie pe un eşantion reprezentativ din lotul din producţie, fie pe un număr de doze standard analizate individual.

Cu excepţia cazului în care există o justificare corespunzătoare, abaterea maximă acceptabilă pentru conţinutul de substanţă activă din produsul finit nu depăşeşte ±5% în momentul fabricaţiei.

Pe baza testelor de stabilitate, producătorul trebuie să propună şi să justifice valorile limită ale toleranţei maxime acceptabile pentru conţinutul de substanţă activă din produsul finit până la expirarea termenului de valabilitate propus.

În cazuri excepţionale de amestecuri deosebit de complexe, în care determinarea cantitativă a substanţelor active care sunt foarte numeroase sau prezente în cantităţi foarte mici ar necesita o

cercetare complicată, dificil de realizat pe fiecare lot de producţie, se poate omite determinarea cantitativă a uneia sau mai multor substanţe active, cu condiţia ca aceste determinări cantitative să se realizeze în etape intermediare ale procesului de producţie. Scutirea respectivă nu se poate extinde la caracterizarea substanţelor în cauză. La acest procedeu simplificat se adaugă o metodă de determinare cantitativă, care, după introducerea pe piaţă a produsului medicinal, să permită verificarea, de către autoritatea competentă, a faptului că produsul medicinal corespunde specificaţiilor.

O determinare cantitativă a activităţii biologice in vivo sau in vitro este obligatorie atunci când metodele fizico-chimice nu pot oferi informaţii specifice privind calitatea produsului. Această determinare include, pe cât posibil, materiale de referinţă şi analiza statistică care să permită calcularea limitelor de încredere. Dacă testele nu se pot realiza pe produsul finit, acestea se pot realiza într-o etapă intermediară, cât mai târziu în procesul de fabricaţie.

Dacă datele prezentate în secţiunea B indică utilizarea unei supradozări semnificative a unei substanţe active utilizate în fabricaţia produsului medicinal, descrierea testelor de control pentru produsul finit include, unde este cazul, analiza chimică şi, dacă este necesar, studiul toxico-farmacologic pentru determinarea modificărilor suferite de substanţă şi, eventual, caracterizarea şi /sau analiza cantitativă a produselor de degradare.

1.3. Identificarea şi analiza cantitativă a componenţilor excipienţilor

În măsura în care este necesar, se realizează, cel puţin, teste de identificare a componenţilor excipienţilor.

Metoda de testare propusă pentru identificarea coloranţilor trebuie să permită o verificare cu privire la existenţa acestor substanţe în lista anexată la Directiva 78/25/CEE.

O determinare a limitei superioare şi inferioare este obligatorie pentru agenţii de conservare, precum şi o determinare a limitei superioare pentru orice alt component al excipientului care ar putea afecta negativ funcţiile fiziologice; o determinare a limitei superioare şi inferioare este obligatorie pentru un excipient în cazul în care există posibilitatea ca acesta să afecteze biodisponibilitatea unei substanţe active, cu excepţia cazului în care biodisponibilitatea unei substanţe active este garantată prin alte teste corespunzătoare.

1.4. Teste de inocuitate

În afară de testele farmacotoxicologice prezentate cu cererea pentru autorizaţia de comercializare, se includ, ca date analitice, date cu privire testele de securitate, ca cele de sterilitate, endotoxină bacteriană, pirogenitate şi de toleranţă locală pe animale, oriunde aceste teste trebuie să se realizeze în mod normal pentru verificarea calităţii produsului.

G. TEST DE STABILITATE

Datele şi documentele care se anexează la cererea pentru autorizaţia de comercializare conform art. 12 alin. (3) lit. (f) şi (i) se prezintă în conformitate cu următoarele cerinţe.

Se prezintă o descriere a cercetărilor prin care s-au determinat termenul de valabilitate, condiţiile de păstrare recomandate şi specificaţiile la expirarea termenului de valabilitate, propuse de către solicitant.

În cazul premixurilor pentru furajele medicamentate este necesară şi furnizarea de informaţii cu privire la termenul de valabilitate al furajelor medicamentate fabricate din aceste premixuri în conformitate cu instrucţiunile recomandate pentru utilizare.

Dacă un produs finit trebuie reconstituit înaintea administrării, sunt necesare detalii cu privire la termenul de valabilitate al produsului reconstituit, coroborate cu informaţiile relevante cu privire la stabilitate.

În cazul flacoanelor cu doze multiple, sunt prezentate datele referitoare la stabilitate pentru a justifica termenul de valabilitate după prima deschidere.

Dacă un produs finit poate genera produse de degradare, solicitantul trebuie să declare care sunt acestea şi să indice metodele de caracterizare şi de testare.

Concluziile conţin rezultatele analizelor, care justifică termenul de valabilitate propus în condiţiile de păstrare recomandate şi specificaţiile pentru produsul finit la expirarea termenului de valabilitate a produsului finit, în condiţiile de depozitare recomandate respective.

Se precizează cantitatea maximă admisibilă de produse de degradare la expirarea termenului de valabilitate.

Se prezintă un studiu cu privire la interacţiunea între produs şi recipient, în fiecare caz în care se consideră că există riscul acestei interacţiuni şi în special în cazul preparatelor injectabile sau aerosolilor de uz intern.

PARTEA 3

Teste de inocuitate şi studii ale reziduurilor

Datele şi documentele care se anexează la cererea pentru autorizaţia de comercializare conform art. 12 alin. (3) lit. (j) şi art. 13 alin. (1) se prezintă în conformitate cu următoarele cerinţe.

Statele membre asigură desfăşurarea testelor în conformitate cu dispoziţiile referitoare la buna practică de laborator stabilite de Directiva 87/18/CEE a Consiliului din 18 decembrie 1986 privind apropierea actelor cu putere de lege şi actelor administrative referitoare la aplicarea principiilor bunei practici de laborator şi verificarea aplicării lor în cadrul testelor privind substanţele chimice[1] şi în Directiva 88/320/CEE a Consiliului din 9 iunie 1988 privind inspecţia şi verificarea bunei practici de laborator (BPL)[2].

_____

(1) JO L 15, 17.1.1987, p. 29. Directivă modificată ultima dată de Directiva 1999/11/CE a Comisiei (JO L 77, 23.3.1999, p. 8).

(2) JO L 145, 11.6.1988, p. 35. Directivă modificată ultima dată de Decizia 1999/12/CE a Comisiei (JO L 77, 23.3.1999, p. 22).

A. TESTE DE INOCUITATE

Capitolul I

Realizarea testelor

1. Introducere

În documentaţia referitoare la inocuitate trebuie să figureze următoarele date:

1. posibila toxicitate a produsului medicinal şi orice efecte periculoase sau nedorite care pot apărea la animale în condiţiile propuse de utilizare; se recomandă determinarea acestora în raport cu gravitatea stării patologice în cauză;

2. posibilele efecte vătămătoare asupra oamenilor pe care le pot avea reziduurile produselor medicinale veterinare sau ale substanţelor din produsele alimentare obţinute de la animalele tratate şi dificultăţile pe care ar putea să le creeze aceste reziduuri în prelucrarea industrială a produselor alimentare;

3. posibilele riscuri care ar putea rezulta în urma expunerii fiinţelor umane la produs medicinal, de exemplu în timpul administrării acestuia la animal;

4. posibilele riscuri pentru mediu care ar putea rezulta din utilizarea produsului medicinal.

Toate rezultatele trebuie să fie fiabile şi general valabile. Ori de câte ori este cazul, se utilizează metode matematice şi statistice pentru elaborarea metodelor experimentale şi pentru evaluarea rezultatelor. De asemenea, clinicienii sunt informaţi cu privire la potenţialul terapeutic al produsului şi riscurile legate de utilizarea acestuia.

În unele cazuri ar putea fi necesară testarea metaboliţilor compusului de bază dacă aceştia reprezintă reziduurile în cauză.

Un excipient utilizat în domeniul farmaceutic pentru prima dată este considerat drept substanţă activă.

2. Farmacologie

Studiile farmacologice sunt de o importanţă fundamentală pentru clarificarea mecanismelor prin care produsul medicinal produce efectele sale terapeutice şi în consecinţă în partea 4 ar trebui incluse studiile farmacologice realizate la speciile de animale experimentale şi ţintă.

Cu toate acestea, studiile farmacologice pot fi de ajutor şi în înţelegerea fenomenelor toxicologice. De asemenea, în cazul în care un produs medicinal are efecte farmacologice în absenţa unui răspuns toxic, sau în doze mai mici decât cele necesare pentru a produce toxicitate, aceste efecte farmacologice trebuie luate în consideraţie pe parcursul evaluării securităţii produsului medicinal.

În consecinţă, documentaţia referitoare la inocuitate este întotdeauna precedată de detalii privind analizele farmacologice efectuate pe animalele de laborator şi de toate informaţiile relevante observate pe parcursul studiilor clinice desfăşurate asupra animalului ţintă.

3. Toxicologie

3.1 Toxicitatea la o singură doză

Studiile privind toxicitatea la o singură doză pot fi utilizate pentru a prognoza:

- posibilele efecte ale supradozajului acut la specia ţintă,
- posibilele efecte ale administrării accidentale la oameni,
- dozele care ar putea fi folosite în mod util în studiile privind dozele repetate.

Studiile privind toxicitatea la o singură doză ar trebui să indice efectele toxice acute ale substanţei şi durata de timp care precedă apariţia şi dispariţia lor.

În mod normal, aceste studii ar trebui realizate pe cel puţin două specii de mamifere. Una din speciile de mamifere poate fi înlocuită, dacă este oportun, cu specia de animal căreia îi este destinat produsul. În mod obişnuit, ar trebui studiate cel puţin două căi de administrare. Una din acestea poate fi identică sau similară cu cea propusă pentru specia ţintă. Dacă se anticipează expunerea substanţială a utilizatorului produsului medicinal, de exemplu prin inhalare sau contact cu pielea, aceste căi ar trebui studiate.

Pentru a reduce numărul şi suferinţa animalelor implicate, sunt dezvoltate în permanenţă noi protocoale pentru testarea toxicităţii la o singură doză. Sunt acceptate studiile realizate în conformitate cu aceste noi proceduri în cazul în care acestea sunt validate în mod adecvat, precum şi studiile realizate în conformitate cu liniile directoare stabilite recunoscute pe plan internaţional.

3.2 Toxicitatea la doze repetate

Obiectivul testelor de toxicitate la doze repetate este evidenţierea modificărilor fiziologice şi/sau patologice induse de administrarea repetată a substanţei active sau a unei combinaţii de substanţe active studiate şi determinarea relaţiei dintre modificările respective şi dozele administrate.

În cazul substanţelor sau produselor medicinale destinate exclusiv utilizării la animale care nu sunt folosite ca sursă de 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 animalul ţintă. Frecvenţa şi calea de administrare precum şi durata studiului ar trebui să fie alese luându-se în considerare condiţiile propuse de utilizare clinică. Cercetătorul îşi prezintă motivele pentru gradul de extindere şi durata studiilor şi pentru dozele alese.

În cazul substanţelor sau produselor medicinale destinate utilizării la animale care sunt folosite ca sursă de alimente, studiul ar trebui realizat la cel puţin două specii, din care una ar trebui să fie o specia alta decât o rozătoare. Cercetătorul îşi prezintă motivele pentru alegerea speciilor, având în vedere cunoştinţele disponibile cu privire la metabolismul produsului la animale şi la om. Substanţa care face obiectul testului se administrează pe cale orală. Durata testului este de cel puţin 90 de zile. Cercetătorul îşi prezintă în mod clar motivele pentru metoda şi frecvenţa administrării şi pentru durata studiului.

Doza maximă se alege astfel încât să permită evidenţierea efectelor dăunătoare. Nivelul cel mai mic al dozei nu ar trebui să producă nici un semn de toxicitate.

Evaluarea efectelor toxice se bazează pe observarea comportamentului, dezvoltării, pe teste hematologice şi fiziologice, în special cele referitoare la organele excretoare, precum şi pe analiza rapoartelor de autopsie şi a datelor histologice care le însoţesc. Alegerea şi limitele fiecărei grupe de teste depinde de speciile animalelor utilizate şi de nivelul cunoştinţelor ştiinţifice din momentul respectiv.

Pentru noile combinaţii de substanţe cunoscute care au fost studiate conform dispoziţiilor din prezenta directivă, cercetătorul poate modifica, după caz, testele de toxicitate repetată, cu excepţia cazului în care testele de toxicitate au demonstrat existenţa unor efecte toxice amplificate sau noi, şi prezintă motivele acestor modificări.

3.3 Toleranţa la specia ţintă

Ar trebui furnizate detalii cu privire la orice semnele de intoleranţă observate pe parcursul realizării testelor la speciile ţintă în conformitate cu cerinţele din partea 4, capitolul 1, secţiunea B. Studiile în cauză, dozele la care a survenit intoleranţa şi speciile şi rasele în cauză ar trebui identificate. De asemenea, ar trebui furnizate detalii cu privire la toate modificările fiziologice neaşteptate.

3.4 Toxicitatea reproductivă, inclusiv teratogenitatea

3.4.1. Studiul efectelor asupra reproducerii

Obiectivul acestui studiu este acela de a identifica eventualele alterări ale funcţiei reproductive masculine sau feminine sau eventualele efecte asupra progeniei care ar putea rezulta din administrarea produselor medicinale sau substanţelor studiate.

În cazul substanţelor sau produselor medicinale destinate utilizării la animale folosite ca sursă de alimente, studiul efectelor asupra reproducerii se realizează sub forma unui studiu de două generaţii pe cel puţin o specie, de obicei o rozătoare. Substanţa sau produsul care face obiectul studiului se administrează masculilor şi femelelor la un interval de timp adecvat înainte de împerechere. Administrarea continuă până la înţărcarea generaţiei F2. Se utilizează cel puţin trei niveluri de doze. Doza maximă trebuie selectată astfel încât să evidenţieze efectele vătămătoare. Doza minimă trebuie să nu producă nici un semn de toxicitate.

Evaluarea efectelor asupra reproducerii se face pe baza fertilităţii, sarcinii şi comportamentului matern; a alăptării, creşterii şi dezvoltării generaţiei F1 de la concepţie la maturitate; a dezvoltării generaţiei F2 până în momentul înţărcării.

3.4.2. Studiul efectelor embriotoxice/fetotoxice, inclusiv teratogenitatea

În cazul substanţelor sau produselor medicinale destinate utilizării la animale care sunt folosite ca sursă de alimente, se realizează studii ale efectelor embriotoxice/fetotoxice, inclusiv teratogenitatea. Aceste studii sunt realizate pe cel puţin două specii de mamifere, de obicei o rozătoare şi iepurele. Detaliile cu privire la test (numărul de animale, dozele, ora administrării şi criteriile pentru evaluarea rezultatelor) depind de stadiul cunoştinţelor ştiinţifice din momentul depunerii cererii şi de gradul de reprezentanţă statistică la care ar trebui să ajungă rezultatele. Studiul pe rozătoare poate fi combinat cu studiul efectelor asupra funcţiei reproductive.

În cazul substanţelor sau produselor medicinale destinate utilizării la animale care sunt folosite ca sursă de alimente, este necesar să se realizeze un studiu al efectelor embriotoxice/fetotoxice, inclusiv teratogenitatea, la cel puţin o specie, care poate fi specia ţintă, dacă produsul este destinat animalelor care ar putea fi folosite pentru reproducere.

3.5. Mutagenitatea

Testele de mutagenitate au ca obiectiv evaluarea potenţialului substanţelor de a cauza modificări transmisibile în materialul genetic al celulelor.

Orice substanţă nouă destinată utilizării în produsele medicinale veterinare trebuie evaluată cu privire la proprietăţile mutagene.

Numărul şi tipurile testelor şi criteriilor pentru evaluarea rezultatelor depind de stadiul cunoştinţelor ştiinţifice din momentul depunerii cererii.

3.6. Carcinogenitatea

De obicei sunt necesare studii pe termen lung privind carcinogenitatea la animale pentru substanţele la care sunt expuşi oamenii şi care

- prezintă o analogie chimică strânsă cu substanţe carcinogene cunoscute,

- pe parcursul testelor de mutagenitate au condus la rezultate care indică posibilitatea unor efecte carcinogene,

- au dat naştere unor manifestări suspecte pe parcursul testelor de toxicitate,

La proiectarea testelor şi la evaluarea rezultatelor acestora, se ia în considerare stadiul cunoştinţelor ştiinţifice din momentul depunerii cererii.

3.7. Excepţii

Dacă un produs medicinal este destinat utilizării topice, trebuie studiată absorbţia sistemică la specia ţintă a animalului. Dacă se dovedeşte că absorbţia sistemică este nesemnificativă, se pot omite testele de toxicitate la doze repetate, testele de toxicitate reproductivă şi testele de carcinogenitate, exceptând cazurile în care:

- în condiţiile de utilizare stabilite este prevăzută administrarea pe cale orală a produsului medicinal la animal sau

- produsul medicinal poate intra în alimentele obţinute din animalul tratat (preparate intramamare).

4. Alte cerinţe

4.1. Imunotoxicitatea

Când efectele observate la animale în cadrul studiilor cu doze repetate include modificări specifice în greutatea şi/sau histologia organelor limfoide şi modificări celulare ale ţesuturilor limfoide, ale măduvei osoase sau leucocitelor periferice, cercetătorul trebuie să ia în considerare necesitatea unor studii suplimentare privind efectele produsului asupra sistemului imunitar.

La elaborarea testelor şi la evaluarea rezultatelor acestora, se ia în considerare stadiul cunoştinţelor ştiinţifice din momentul depunerii cererii.

4.2. Proprietăţile microbiologice ale reziduurilor

4.2.1. Posibilele efecte asupra florei intestinale umane

Riscul microbiologic pe care îl reprezintă reziduurile compuşilor antimicrobieni pentru flora intestinală umană se studiază în conformitate cu stadiul cunoştinţelor ştiinţifice din momentul depunerii cererii.

4.2.2. Posibilele efecte asupra microorganismelor utilizate pentru prelucrarea industrială a alimentelor

În anumite cazuri, ar putea fi necesară realizarea de teste pentru a stabili dacă reziduurile generează dificultăţi care afectează procesele tehnologice de prelucrare industrială a alimentelor.

4.3. Observaţii la om

Trebuie furnizate informaţii care să indice dacă compuşii produsului medicinal veterinar sunt utilizaţi ca produse medicinale în terapia umană; în caz afirmativ, ar trebui realizat un raport cu privire la toate efectele observate la oameni (inclusiv reacţiile adverse) şi la cauzele lor, în măsura în care ar putea fi importante pentru evaluarea produsului medicinal veterinar, dacă este cazul în lumina rezultatelor testelor din documentele bibliografice; în cazurile în care compuşii produselor medicinale veterinare nu sunt utilizaţi sau nu mai sunt utilizaţi ca produse medicinale în terapia umană, ar trebui specificate motivele pentru aceasta.

5. Ecotoxicitatea

5.1. Obiectivul studiului de ecotoxicitate asupra unui produs medicinal veterinar este evaluarea potenţialelor efecte vătămătoare pe care utilizarea produsului le-ar putea avea asupra mediului, precum şi identificarea eventualelor măsuri de precauţie care ar putea fi necesare pentru a reduce aceste riscuri.

5.2. Evaluarea ecotoxicităţii este obligatorie pentru toate cererile pentru autorizaţia de comercializare a unui produs medicinal veterinar, altele decât cererile depuse în conformitate cu art. 12 alin. (3) lit. (j) şi art. 13 alin. (1).

5.3. Această evaluare se realizează în mod normal în două faze.

În prima fază, cercetătorul evaluează nivelul potenţial al expunerii la mediu a produsului, a substanţelor active ale acestuia sau a metaboliţilor relevanţi, luând în considerare:

- specia ţintă şi modul de utilizare propus (de exemplu, tratament colectiv sau tratament individual al animalelor),

- metoda de administrare, în special măsura în care produsul va pătrunde probabil direct în sistemele de mediu,

- posibila excreţie de către animalele tratate a produsului, a substanţelor active ale acestuia sau a metaboliţilor relevanţi în mediu; persistenţa lor în aceste excreţii,

- eliminarea produselor neutilizate sau a deşeurilor produsului.

5.4. În a doua fază, având în vedere gradul de expunere a produsului la mediu şi informaţiile disponibile cu privire la proprietăţile fizice/chimice, farmacologice şi/sau toxicologice ale compusului care a fost obţinut pe parcursul realizării celorlalte teste şi studii cerute de prezenta directivă, cercetătorul stabileşte în consecinţă dacă este necesară studierea suplimentară a efectelor produsului asupra ecosistemelor individuale.

5.5. Dacă este cazul, poate fi necesară studierea următoarelor aspecte:

- evoluţia şi comportamentul în sol,
- evoluţia şi comportamentul în apă şi aer,
- efectele asupra organismelor acvatice,
- efectele asupra organismelor altele decât cele ţintă.

Aceste studii suplimentare se realizează în conformitate cu protocoalele pentru teste stabilite în anexa V la Directiva 67/548/CEE a Consiliului din 27 iunie 1967 privind apropierea actelor cu putere de lege şi actelor administrative referitoare la clasificarea, ambalarea şi etichetarea substanţelor periculoase[1] sau, dacă aceste protocoale nu prevăd o finalitate adecvată, în conformitate cu alte protocoale recunoscute la nivel internaţional privind produsul medicinal veterinar şi/sau substanţa(ele) activă(e) şi/sau metaboliţii excretaţi, dacă este cazul. Numărul şi tipurile testelor precum şi criteriile de evaluare depind de stadiul cunoştinţelor ştiinţifice din momentul depunerii cererii.

_____

(1) JO 196, 16.8.1967, p. 1. Directivă modificată ultima dată de Directiva 2000/33/CE a Comisiei (JO L 136, 8.6.2000, p. 90).

Capitolul II

Prezentarea datelor şi documentelor

Ca orice lucrare ştiinţifică, dosarul testelor de securitate include următoarele date:

(a) o introducere în care este definit subiectul, însoţită de toate trimiterile bibliografice utile;

(b) identificarea detaliată a substanţei în curs de examinare, inclusiv:

- denumirea comună internaţională (DNI),
- denumirea dată de Uniunea internaţională de chimie pură şi aplicată (UICPA),
- numărul CAS (Serviciul rezumatelor chimice),
- clasificarea terapeutică şi farmacologică,
- sinonime şi abrevieri,
- formula structurală,
- formula moleculară,
- greutatea moleculară,
- gradul de impuritate,
- compoziţia calitativă şi cantitativă a impurităţilor,

- descrierea proprietăţilor fizice,

- punctul de topire,

- punctul de fierbere,

- presiunea vaporilor,

- solubilitatea în apă şi în solvenţii organici exprimată în g/l, indicându-se temperatura,

- densitatea,

- spectrele de refracţie, rotaţie etc.;

(c) un protocol experimental detaliat în care sunt prezentate motivele pentru eventuala omitere a anumitor teste din cele enumerate mai sus, o descriere a metodelor, aparaturii şi materialelor utilizate, detalii cu privire la specia, rasa sau suşa animalelor, locul în care acestea au fost obţinute, numărul lor şi condiţiile în care au fost adăpostite şi hrănite, precizându-se, printre altele, dacă nu prezintă agenţi patogeni specifici (SPF);

(d) toate rezultatele obţinute, indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nu. Datele originale trebuie descrise suficient de detaliat pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor. Cu titlu explicativ, rezultatele pot fi însoţite de ilustraţii;

(e) o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare, precum şi varianţa datelor;

(f) o discuţie obiectivă a rezultatelor obţinute, care să conducă la concluzii privind securitatea substanţei, marja de siguranţă a acesteia la animalul testat şi la animalul ţintă şi posibilele efecte secundare, domeniile de aplicare, nivelurile dozelor active şi posibilele incompatibilităţi;

(g) o descriere detaliată şi o discuţie aprofundată a rezultatelor studiului inocuităţi reziduurilor prezente în alimente şi a relevanţei acestuia pentru evaluarea potenţialelor riscuri prezentate de reziduuri pentru oameni. Această discuţie este urmată de propuneri pentru garantarea eliminării oricărui pericol pentru om prin aplicarea unor criterii de evaluare recunoscute la nivel internaţional, de exemplu: nici un efect observat la animale, propuneri pentru alegerea unui factor de securitate şi pentru o doză zilnică acceptabilă (DZA);

(h) o discuţie detaliată a tuturor riscurilor pentru persoanele care prepară produsul medicinal sau îl administrează la animale, urmată de propuneri de măsuri în vederea reducerii acestor riscuri;

(i) o discuţie detaliată a riscurilor pe care utilizarea produsului medicinal veterinar în condiţiile practice propuse le-ar putea prezenta pentru mediu, urmată de propuneri adecvate pentru reducerea acestor riscuri;

(j) toate informaţiile necesare pentru a informa cât mai complet clinicianul cu privire la utilitatea produsului propus. Această discuţie este completată cu sugestii privind efectele secundare şi posibilul tratament pentru reacţiile toxice acute la animalele cărora urmează să le fie administrat produsul;

(k) un raport final de specialitate care prezintă o analiză critică detaliată a informaţiilor menţionate mai sus în lumina stadiului cunoştinţelor ştiinţifice din momentul depunerii cererii, împreună cu un rezumat detaliat al tuturor rezultatelor testelor de securitate relevante şi trimiteri bibliografice precise.

B. TESTAREA REZIDUURILOR

Capitolul I

Realizarea testelor

1. Introducere

În sensul prezentei directive, prin "reziduuri" se înţeleg toate substanţele active sau metaboliţii acestora care rămân în carnea sau în celelalte alimente obţinute din animalul căruia i-a fost administrat produsul medicinal în cauză.

Obiectivul studierii reziduurilor este acela de a stabili dacă, în ce condiţii şi în ce măsură, persistă reziduuri în alimentele care provin din animalele tratate şi de a stabili perioadele de aşteptare care trebuie respectate pentru a elimina orice pericol pentru sănătatea umană şi/sau dificultăţile pentru prelucrarea industrială a alimentelor.

Evaluarea pericolului prezentat de reziduuri presupune stabilirea prezenţei sau absenţei reziduurilor în animalele tratate în condiţiile recomandate de utilizare şi studierea efectelor acestor reziduuri.

Pentru produsele medicinale veterinare destinate utilizării la animale care sunt folosite ca sursă de alimente, documentaţia referitoare la reziduuri trebuie să indice:

1. în ce măsură şi pe ce durată persistă reziduurile produsului medicinal veterinar sau metaboliţii acestuia în ţesuturile animalului tratat sau în alimentele obţinute de la acesta;

2. că, pentru prevenirea oricăror riscuri pentru sănătatea consumatorului alimentelor obţinute din 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 practice din agricultură;
3. că există metode analitice practice, adecvate utilizării de rutină, pentru a verifica respectarea perioadei de aşteptare.

2. Metabolism şi cinetica reziduurilor

2.1. Farmacocinetică (absorbţie, distribuţie, biotransformare, excreţie)

Obiectivul studiilor farmacocinetice cu privire la reziduurile produselor medicinale veterinare este acela de a evalua absorbţia, distribuţia, biotransformarea şi excreţia produsului la specia ţintă.

Speciei ţintă i se administrează produsul final, sau o formulă bioechivalentă, în doza maximă recomandată.

Având în vedere metoda de administrare, se descrie detaliat măsura absorbţiei produsului medicinal. Dacă se demonstrează că absorbţia sistemică a produselor în cazul aplicării topice este nesemnificativă, nu sunt necesare alte studii.

Se descrie distribuţia produsului medicinal în animalul ţintă; sunt luate în considerare posibilitatea fixării de proteinele plasmatice sau pătrunderea în lapte sau ouă şi acumularea de compuşi lipofili.

Se descriu căile de excreţie a produsului de la animalul ţintă. Se identifică şi se caracterizează principalii metaboliţi.

2.2. Eliminarea reziduurilor

Obiectivul acestor studii, care măsoară viteza cu care sunt eliminate reziduurile din animalul ţintă după ultima administrare a produsului medicinal, este acela de a permite stabilirea perioadelor de aşteptare.

În diferite momente, după ce animalul utilizat pentru testare a primit ultima doză de produs medicinal, se determină cantităţile de reziduuri prezente, cu ajutorul metodelor fizice, chimice sau biologice corespunzătoare; se specifică procedurile tehnice şi fiabilitatea şi sensibilitatea metodelor utilizate.

3. Metodă analitică de rutină pentru detectarea reziduurilor

Se propun proceduri analitice realizabile pe parcursul unei examinări de rutină, care au un nivel de sensibilitate adecvat pentru a permite detectarea cu certitudine a încălcărilor limitelor maxime permise ale reziduurilor.

Metoda analitică propusă se descrie în detaliu. Aceasta trebuie să fie validată şi suficient de simplă pentru a fi utilizată în condiţii normale de monitorizare de rutină a reziduurilor.

Se descriu următoarele caracteristici:

- specificitatea,
- acurateţea, inclusiv sensibilitatea,
- precizia,
- limita de detecţie,
- limita de cuantificare,
- practicabilitatea şi aplicabilitatea în condiţii obişnuite de laborator,
- sensibilitatea la interferenţe.

Adecvarea metodei analitice propuse se analizează în lumina stadiului cunoştinţelor ştiinţifice din momentul depunerii cererii.

Capitolul II

Prezentarea datelor şi documentelor

Ca orice lucrare ştiinţifică, dosarul privind testele referitoare la reziduuri include următoarele date:

(a) o introducere în care este definit subiectul, însoţită de toate trimiterile bibliografice utile;

(b) identificarea detaliată a produsului medicinal, inclusiv:

- compoziţia,
- puritatea,
- identificarea lotului,
- relaţia cu produsul finit,
- activitatea specifică şi puritatea izotopică a substanţelor marcate,
- poziţia în molecule a atomilor marcaţi;

(c) un protocol experimental detaliat în care sunt prezentate motivele pentru eventuala omitere a anumitor teste din cele enumerate mai sus, o descriere a metodelor, aparaturii şi materialelor utilizate, detalii cu privire la specia, rasa sau suşa animalelor, locul în care acestea au fost obţinute, numărul lor şi condiţiile în care au fost adăpostite şi hrănite;

(d) toate rezultatele obţinute, indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nu. Datele originale ar trebui descrise suficient de detaliat pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor. Rezultatele pot fi însoţite de ilustraţii;

(e) o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare, precum şi varianţa datelor.

(f) o discuţie obiectivă a rezultatelor obţinute, urmată de propuneri pentru limitele maxime de reziduuri pentru substanţele active pe care le conţine produsul, specificându-se reziduul de marcare şi ţesuturile ţintă în cauză, precum şi de propuneri privind perioadele de aşteptare necesare pentru a garanta că în alimentele obţinute de la animalele tratate nu sunt prezente reziduuri care ar putea constitui un pericol pentru consumatori;

(g) un raport final de specialitate care prezintă o analiză critică detaliată a informaţiilor menţionate mai sus în lumina stadiului cunoştinţelor ştiinţifice din momentul depunerii cererii, împreună un rezumat detaliat al tuturor rezultatelor testelor privind reziduurile şi trimiteri bibliografice precise.

PARTEA 4

Testele preclinice şi clinice

Datele şi documentele care însoţesc cererile pentru autorizaţiile de comercializare în temeiul art. 12 alin. (3) lit. (j) şi art. 13 alin. (1) se prezintă în conformitate cu dispoziţiile prezentei părţi.

Capitolul I

Cerinţe preclinice

Studiile preclinice sunt necesare pentru a stabili activitatea farmacologică şi toleranţa produsului.

A. FARMACOLOGIE

A.1. Farmacodinamie

Studiul farmacodinamiei urmează două principii distincte.

În primul rând se descriu în mod adecvat mecanismul de acţiune şi efectele farmacologice pe care se bazează aplicarea recomandată în practică. Rezultatele se exprimă sub formă cantitativă (utilizând, de exemplu, curbele doză-efect, curbele timp-efect etc.) şi, oriunde este posibil, în comparaţie cu o substanţă a cărei activitate este cunoscută. Dacă, pentru o substanţă activă, se declară o eficacitate superioară, se demonstrează diferenţa şi se arată că este semnificativă din punct de vedere statistic.

În al doilea rând, cercetătorul oferă o evaluare farmacologică globală a substanţei active, referindu-se, în mod special, la posibilitatea efectelor secundare. În general, se studiază principalele funcţii.

Cercetătorul identifică efectul căii de administrare, al formulei, etc. asupra activităţii farmacologice a substanţei active.

Dacă doza recomandată se apropie de cea susceptibilă de a provoca reacţii adverse, studiile sunt mai detaliate.

Trebuie să se facă o descriere amănunţită a metodelor experimentale, cu excepţia cazului în care acestea sunt metode standard, astfel încât acestea să poată fi reproduse, iar cercetătorul trebuie să le stabilească validitatea. Rezultatele experimentale se prezintă în mod clar iar pentru anumite tipuri de teste se indică şi semnificaţia statistică a acestora.

De asemenea, se studiază orice modificare cantitativă a răspunsurilor obţinute în urma administrării repetate a substanţei, cu excepţia cazului în care există motive întemeiate să se procedeze altfel.

Combinaţiile de produse medicinale pot rezulta fie din premise de ordin farmacologic, fie din indicaţii clinice. În primul caz, studiul farmacodinamic şi/sau farmacocinetic evidenţiază acele interacţiuni care ar putea crea o combinaţie valoroasă în întrebuinţarea clinică. În al doilea caz, dacă justificarea ştiinţifică a combinaţiei de produse medicinale se obţine prin experimentare clinică, studiul stabileşte dacă este posibilă demonstrarea

efectelor anticipate ale combinaţiei asupra animalelor şi se cercetează, cel puţin, importanţa oricăror reacţii adverse. Dacă o combinaţie include o substanţă activă nouă, aceasta din urmă trebuie să fi fost în prealabil studiată în detaliu.

A.2. Farmacocinetică

Informaţiile farmacocinetice fundamentale privind o substanţă activă nouă sunt în general utile într-un context clinic.

Obiectivele farmacocinetice pot fi clasificate în două domenii principale:

(i) farmacocinetica descriptivă, care permite evaluarea parametrilor fundamentali cum ar fi epurarea organismului, volumul(ele) de distribuţie, timpul mediu de persistenţă, etc.;

(ii) utilizarea acestor parametri pentru studierea relaţiilor dintre regimul de administrare, concentraţia în plasmă şi în ţesuturi şi efectele farmacologice, terapeutice sau toxice.

La specia ţintă, studiile farmacocinetice sunt, de regulă, necesare în scopul utilizării produselor medicinale cu cea mai mare eficacitate şi securitate posibilă. Aceste studii sunt utile mai ales pentru a ajuta clinicianul la stabilirea regimurilor de administrare (calea şi locul de administrare, doza, intervalul dintre doze, numărul de administrări, etc.) şi să adopte regimuri de administrare în funcţie de anumite variabile populaţionale (cum ar fi vârstă, boală). Aceste studii pot fi mai eficiente la anumite animale şi în general oferă mai multe informaţii decât studiile clasice de titrare a dozelor.

Pentru noile combinaţii de substanţe cunoscute care au fost studiate conform dispoziţiilor din prezenta directivă, studiile farmacocinetice ale combinaţiei stabilite nu sunt necesare dacă se poate demonstra că administrarea acestor substanţe active în combinaţia stabilită nu le modifică proprietăţile farmacocinetice.

A.2.1. Biodisponibilitate/bioechivalenţă

Pentru a se stabili bioechivalenţa, se realizează studii adecvate ale biodisponibilităţii:

- atunci când se compară o nouă formulă a unui produs medicinal cu cea existentă,
- atunci când se compară o nouă metodă sau cale de administrare cu una stabilită,
- în toate cazurile menţionate la art. 13 alin. (1).

B. TOLERANŢA LA SPECIA ŢINTĂ

Obiectivul acestui studiu, care se realizează pe toate speciile de animale cărora le este destinat produsul medicinal, este acela de a efectua, la toate speciile respective, teste de toleranţă locală şi generală menite să stabilească o doză tolerată suficient de mare pentru a permite o marjă de siguranţă adecvată şi simptomele clinice de intoleranţă utilizând calea sau căile recomandate, în măsura în care la acest rezultat se poate ajunge prin mărirea dozei terapeutice şi/sau a duratei tratamentului. Raportul privind aceste studii cuprinde cât mai multe detalii posibile referitoare la efectele farmacologice şi reacţiile adverse anticipate; acestea din urmă se evaluează ţinând cont de faptul că valoarea animalelor utilizate poate fi foarte mare.

Produsul medicinal se administrează cel puţin pe calea de administrare recomandată.

C. REZISTENŢA

Datele privind apariţia organismelor rezistente sunt necesare în cazul produselor medicinale utilizate pentru prevenirea sau tratarea bolilor infecţioase sau a infestărilor parazitare la animale.

Capitolul II

Cerinţe clinice

1. Principii generale

Obiectivul studiilor clinice este acela de a demonstra sau de a confirma efectul produsului medicinal veterinar după administrarea dozei recomandate, de a specifica indicaţiile şi contraindicaţiile acestuia în funcţie de specie, vârstă, rasă şi sex, instrucţiunile de utilizare, eventualele reacţii adverse pe care le-ar putea avea şi inocuitatea şi toleranţa sa în condiţii normale de utilizare.

În lipsa unei justificări, studiile clinice se realizează cu animale de control (studii clinice controlate). Efectul obţinut se compară cu un placebo sau cu absenţa tratamentului şi/sau cu efectul unui produs medicinal autorizat despre a cărui efect terapeutic este cunoscut. Se raportează toate rezultatele obţinute, indiferent dacă acestea sunt pozitive sau negative.

Se specifică metodele utilizate pentru stabilirea diagnosticului. Rezultatele sunt prezentate utilizându-se criterii cantitative sau criterii clinice convenţionale. Se utilizează şi se justifică metode statistice adecvate.

În cazul unui produs medicinal veterinar destinat în principal utilizării în scopul îmbunătăţirii performanţei, se acordă o atenţie deosebită:

- randamentului produselor de origine animală,

- calităţii produselor de origine animală (calităţi organoleptice, nutriţionale, igienice şi tehnologice),

- eficacităţii nutriţionale şi creşterii animalului,

- stării generale a sănătăţii animalului.

Datele experimentale sunt confirmate de datele obţinute în condiţii practice de utilizare.

Atunci când, în privinţa unor indicaţii terapeutice, solicitantul poate să demonstreze că nu este în măsură să ofere date amănunţite privind efectul terapeutic, deoarece:

(a) indicaţiile pentru produsul medicinal în cauză se întâlnesc atât de rar, încât solicitantul nu are posibilitatea să prezinte dovezi amănunţite sau

(b) în stadiul actual al cunoştinţelor ştiinţifice, nu se pot prezenta informaţii amănunţite; autorizaţia de comercializare poate fi acordată numai sub rezerva următoarelor condiţii:

(a) produsul medicinal în cauză se eliberează numai pe baza unei prescripţii veterinare şi, în anumite cazuri, poate fi administrat numai sub supraveghere veterinară strictă;

(b) prospectul însoţitor şi toate celelalte informaţii atrag atenţia veterinarului practician asupra faptului că, în anumite privinţe, informaţiile existente referitoare la produsul medicinal în cauză sunt încă incomplete.

2. Realizarea studiilor

Toate studiile clinice se realizează în conformitate cu un protocol de studiu detaliat, care se înregistrează în scris înaintea începerii studiului. Bunăstarea animalelor implicate în aceste studii face obiectul supravegherii veterinare şi este luată pe deplin în considerare la elaborarea tuturor protocoalelor de studiu şi pe întregul parcurs al realizării studiului.

Sunt necesare proceduri scrise prestabilite, sistematizate, pentru organizarea, realizarea, centralizarea datelor, documentarea şi verificarea studiilor clinice.

Înainte de începerea oricărui studiu, trebuie obţinut şi documentat consimţământul în cunoştinţă de cauză al proprietarului animalelor care urmează să fie utilizate pentru teste. În special, proprietarul animalelor este informat în scris cu privire la consecinţele participării la studiu pentru eliminarea ulterioară a animalelor

tratate sau pentru obţinerea de produse alimentare de la animalele tratate. O copie a acestei notificări, contrasemnată şi datată de proprietarul animalelor, se include în documentaţia aferentă studiului.

Exceptând cazurile în care studiul se realizează după metoda oarbă, dispoziţiile din art. 58, 59 şi 60 se aplică prin analogie preparatelor destinate utilizării în studiile clinice veterinare. În toate cazurile, menţiunea "numai pentru uz în teste clinice veterinare" figurează pe etichetă în mod clar şi indelebil.

Capitolul III

Date şi documente

Ca orice lucrare ştiinţifică, dosarul privind eficacitatea include o introducere în care se defineşte subiectul, însoţită de toate trimiterile bibliografice utile.

Întreaga documentaţie preclinică şi clinică trebuie să fie suficient de amănunţită pentru a permite o apreciere obiectivă. Se raportează toate studiile şi testele, indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nefavorabile solicitantului.

1. Fişele de observaţii preclinice

Ori de câte ori este posibil, informaţiile furnizate includ rezultatele:

(a) testelor care demonstrează acţiuni farmacologice;

(b) testelor care demonstrează mecanismele farmacologice care stau la baza efectului terapeutic;

(c) testelor care demonstrează principalele procese farmacocinetice;

Dacă pe parcursul testelor survin rezultate neaşteptate, acestea trebuie prezentate în mod detaliat.

De asemenea, în toate studiile preclinice trebuie furnizate următoarele informaţii:

(a) un rezumat;

(b) un protocol experimental detaliat care cuprinde o descriere a metodelor, aparaturii şi materialelor utilizate, detalii cu privire la specia, vârsta, sexul, numărul, rasa sau suşa animalelor, identificarea animalelor, doza, calea şi programul de administrare;

(c) o analiză statistică a rezultatelor, dacă este relevantă;

(d) o discuţie obiectivă a rezultatelor obţinute, care să permită formularea de concluzii cu privire la inocuitatea şi eficacitatea produsului.

Omiterea totală sau parţială a acestor date trebuie explicată.

2.1. Fişele de observaţii clinice

Toate informaţiile sunt prezentate de cercetători prin intermediul unor fişe de observaţii separate în cazul tratamentului individual şi al unor fişe de observaţii colective în cazul tratamentului colectiv.

Datele sunt prezentate sub forma următoare:

(a) numele, adresa, funcţia şi calificările cercetătorului responsabil;

(b) locul şi data tratamentului; numele şi adresa proprietarului animalelor;

(c) detalii privind protocolul de studiu, cu o descriere a metodelor utilizate, inclusiv metodele de randomizare şi metoda oarbă, detalii cum ar fi calea de administrare, programul de administrare,

doza, identificarea animalelor participante la studiu, specia, rasa, sau suşa, vârsta, greutatea, starea fiziologică;

(d) metoda de creştere şi hrănire, precizându-se compoziţia alimentelor şi natura şi cantitatea tuturor aditivilor din alimente;

(e) un studiu de caz (cât mai complet posibil), apariţia şi evoluţia eventualelor boli intercurente;

(f) diagnosticul şi mijloacele utilizate pentru stabilirea acestuia;

(g) simptomele şi severitatea bolii, dacă este posibil după criteriile convenţionale;

(h) identificarea exactă a formulei clinice utilizate în cadrul studiului;

(i) dozarea produsului medicinal, metoda, calea şi frecvenţa de administrare şi, dacă există, precauţiile care trebuie urmate pe parcursul administrării (durata injecţiei, etc.);

(j) durata tratamentului şi a perioadei de observaţie ulterioară;

(k) toate detaliile privind produsele medicinale (altele decât cele care fac obiectul studiului) care au fost administrate în perioada examinării, fie înainte, fie simultan cu produsul testat şi, în acest ultim caz, detalii privind interacţiunile observate;

(l) toate rezultatele testelor clinice (inclusiv rezultatele nefavorabile sau negative), specificându-se integral observaţiile clinice şi rezultatele testelor obiective ale activităţii (analize de laborator, teste fiziologice) necesare pentru a evalua aplicarea; tehnicile utilizate trebuie specificate iar semnificaţia eventualelor discrepanţe dintre rezultate trebuie explicată (de exemplu: discrepanţe cu privire la metodă, diferenţe între indivizi sau între efectele medicaţiei); simpla demonstrare a efectului farmacodinamic la animale nu este suficientă pentru a justifica concluziile privind efectul terapeutic;

(m) toate datele legate de orice efecte neintenţionate, indiferent dacă sunt vătămătoare sau nu, şi de măsurile luate în consecinţă; dacă este posibil, se studiază legătura cauză-efect;

(n) efectele asupra performanţei animalelor (de ex. ouarea, producţia de lapte şi funcţia reproductivă);

(o) efectele asupra calităţii alimentelor obţinute de la animalele tratate, mai ales în cazul produselor medicinale destinate utilizării în scopul îmbunătăţirii performanţei;

(p) o concluzie privind fiecare caz individual sau, în cazul uni tratament colectiv, fiecare caz colectiv.

Omiterea unuia sau mai multora dintre elementele de la literele (a) - (p) trebuie justificată.

Titularul autorizaţiei de comercializare ia toate măsurile necesare pentru a se asigura că documentele originale, care au format baza datelor furnizate, sunt păstrate timp de cel puţin cinci ani după ce produsul medicinal veterinar nu mai este autorizat.

2.2. Rezumatul şi concluziile observaţiilor clinice

Pentru fiecare studiu clinic, observaţiile clinice se rezumă într-un sinopsis al studiilor şi al rezultatelor acestora, indicându-se în special:

(a) numărul de controale, numărul de animale tratate, fie individual fie colectiv, cu o distribuţie pe specii, rase sau suşe, vârste şi sexe;

(b) numărul animalelor retrase prematur din studiu şi motivele acestor retrageri;

(c) în cazul animalelor de control, dacă acestea:

- nu au primit tratament;
- au primit un placebo;
- au primit un alt produs medicinal autorizat, cu efect cunoscut;
- au primit substanţa activă care face obiectul studiului, sub o altă formulă sau pe o altă cale;

(d) frecvenţa reacţiilor adverse observate;

(e) observaţii cu privire la efectele asupra performanţei animalelor (de exemplu ouarea, producţia de lapte, funcţia reproductivă şi calitatea alimentelor);

(f) detalii privind animalele participante la test care pot fi supuse unui risc mai mare datorat vârstei, modului de creştere sau alimentare sau destinaţiei lor sau animalele a căror stare patologică necesită o atenţie specială;

(g) o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare.

În final, cercetătorul formulează concluzii generale pe baza datelor experimentale, exprimând o opinie cu privire la inocuitatea produsului medicinal în condiţiile propuse de utilizare, efectul terapeutic al acestuia şi orice informaţii utile referitoare la indicaţii şi contraindicaţii, dozare şi durata medie a tratamentului şi, dacă este cazul, la eventualele interacţiuni observate cu alte produse medicinale sau aditivi alimentari, precauţiile speciale care trebuie luate în timpul tratamentului, precum şi simptomele clinice ale supradozării.

Pentru produsele cu combinaţie fixă, cercetătorul formulează concluzii şi cu privire la securitatea şi la eficacitatea produsului comparativ cu administrarea separată a substanţelor active implicate.

3. Raportul final al specialistului

Raportul final al specialistului prezintă o analiză critică detaliată a întregii documentaţii preclinice şi clinice, în lumina stadiului cunoştinţelor ştiinţifice din momentul depunerii cererii, împreună cu un rezumat detaliat al rezultatelor testelor şi studiilor prezentate şi trimiteri bibliografice precise.

TITLUL II

Cerinţe privind produsele medicinale veterinare imunologice

Fără a aduce atingere cerinţelor specifice stabilite de legislaţia comunitară pentru controlul şi eradicarea bolilor animalelor, cerinţele următoare se aplică produselor medicinale veterinare imunologice.

PARTEA 5

Rezumatul dosarului

A. DATE ADMINISTRATIVE

Se identifică produsul medicinal veterinar imunologic care constituie obiectul cererii cu denumirea acestuia şi denumirea substanţelor active, împreună cu concentraţia şi forma farmaceutică, metoda şi calea de administrare şi o descriere a prezentării comerciale finale a produsului.

Se indică numele şi adresa solicitantului, împreună cu numele şi adresele fabricantului şi ale unităţilor implicate în diferitele etape de fabricaţie (inclusiv cele ale fabricantului produsului finit şi ale fabricantului /fabricanţilor substanţei/substanţelor active) şi, dacă este cazul, numele şi adresa importatorului.

Solicitantul specifică numărul şi titlurile volumelor documentaţiei prezentate în sprijinul cererii şi, dacă este cazul, indică mostrele prezentate.

La datele administrative se anexează copii ale documentului care atestă că fabricantul este autorizat să producă produse medicinale veterinare imunologice, conform definiţiei din art. 44 (cu o scurtă descriere a unităţii de producţie). De asemenea, se furnizează o listă a organismelor utilizate în unitatea de producţie.

Solicitantul furnizează o listă a ţărilor în care s-a acordat autorizaţia, copii ale tuturor rezumatelor caracteristicilor produsului în conformitate cu art. 14, aprobate de statele membre, precum şi o listă a ţărilor în care a fost depusă o cerere.

B. REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Solicitantul propune un rezumat al caracteristicilor produsului, în conformitate cu art. 14.

De asemenea, solicitantul furnizează una sau mai multe mostre sau machete ale prezentării comerciale a produsului medicinal veterinar imunologic, împreună cu un prospect dacă este cazul.

C. RAPOARTELE SPECIALIŞTILOR

Conform art. 15 alin. (2) şi (3), trebuie să se prezinte rapoarte ale specialiştilor privind toate aspectele documentaţiei.

Fiecare raport al specialiştilor conţine o evaluare critică a diferitelor studii şi/sau examene efectuate în conformitate cu prezenta directivă şi prezintă toate datele relevante pentru evaluare. În avizul său, specialistul specifică dacă s-au oferit suficiente garanţii cu privire la calitatea, securitatea şi eficacitatea produsului în cauză. Un rezumat faptic nu este suficient.

Toate datele importante se prezintă pe scurt într-un apendice la raportul specialistului, redactat, ori de câte ori este posibil, sub formă de tabele sau grafice. Raportul specialistului şi rezumatele fac trimiteri precise la informaţiile cuprinse în documentaţia principală.

Fiecare raport este redactat de către o persoană având calificarea şi experienţa necesară. Specialistul semnează şi datează raportul şi anexează la acesta o scurtă descriere a studiilor, formării şi experienţei sale profesionale. Se declară relaţiile profesionale ale specialistului cu solicitantul.

PARTEA 6

Teste analitice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice) ale produselor medicinale veterinare imunologice

Toate metodele de testare utilizate corespund stadiului progresului ştiinţific din momentul respectiv şi sunt metode validate; se prezintă rezultatele studiilor de validare.

Descrierea metodei(lor) de testare se face într-un mod suficient de detaliat, astfel încât să fie posibilă reproducerea acestora în cadrul testelor de control solicitate de către autoritatea competentă; se descrie suficient de detaliat orice aparat sau echipament special care se poate utiliza şi, dacă este posibil, se prezintă şi o schemă a acestuia. Formulele reactivilor de laborator, sunt însoţite, dacă este necesar, de metoda de fabricaţie. Pentru metodele de testare incluse în Farmacopeea Europeană sau în farmacopeea unui stat membru, descrierea menţionată se poate înlocui printr-o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.

A. DATE CALITATIVE ŞI CANTITATIVE ALE COMPONENŢILOR

Datele şi documentele aferente cererii pentru autorizaţia de comercializare în temeiul art. 12 alin. (3) lit. (c) se prezintă în conformitate cu următoarele cerinţe.

1. Date calitative

"Datele calitative" ale tuturor componentelor produsului medicinal imunologic reprezintă denumirea sau descrierea următoarelor:

- substanţa(ele) activă(e),

- componenţii adjuvanţilor,

- componentul sau componenţii excipienţilor, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv conservanţi, stabilizatori, emulsifianţi, coloranţi, substanţe aromatizante, substanţe aromatice, marcatori, etc.

- componenţii formei farmaceutice administrate animalelor.

La aceste date se adaugă orice alte date relevante referitoare la recipient şi, după caz, la modul de închidere, împreună cu detalii ale dispozitivelor cu ajutorul cărora se utilizează sau se administrează produsul medicinal veterinar imunologic şi care se livrează împreună cu produsul medicinal.

2. "Terminologia uzuală" utilizată la descrierea componenţilor produselor medicinale veterinare imunologice reprezintă, fără a aduce atingere celorlalte dispoziţii ale art. 12 alin. (3) lit. (c):

- pentru substanţele care apar în Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, în farmacopeea naţională a unuia din statele membre, titlul principal al monografiei în cauză, cu trimitere la farmacopeea respectivă,

- pentru alte substanţe, denumirea internaţională comună recomandată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii, la care se poate adăuga altă denumire comună sau, în lipsa acestora, denumirea ştiinţifică exactă; substanţele care nu au o denumire internaţională comună sau o denumire ştiinţifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare a acestora şi a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, orice alte detalii relevante,

- pentru coloranţi, denumirea prin codul "E" atribuit conform Directivei 78/25/CEE.

3. Date cantitative

Pentru a da "datele cantitative" ale substanţelor active ale unui produs medicinal veterinar imunologic, este necesar să se specifice, ori de câte ori este posibil, numărul organismelor, conţinutul specific de proteine, masa, numărul de unităţi internaţionale (UI) sau de unităţi de activitate biologică, fie pe unitate de doză fie pe volum şi, pentru adjuvant şi componenţii excipienţilor, masa sau volumul fiecăruia dintre aceştia, avându-se în vedere detaliile prevăzute în secţiunea B.

Dacă a fost definită o unitate internaţională de activitate biologică, se utilizează aceasta.

Unităţile de activitate biologică pentru care nu există date publicate se exprimă într-un asemenea mod încât să ofere informaţii clare cu privire la activitatea ingredientelor, de exemplu precizându-se efectul imunologic pe care se bazează metoda de determinare a dozei.

4. Dezvoltare galenică

Se oferă o explicaţie cu privire la compoziţie, componenţi şi recipiente, susţinută cu date ştiinţifice referitoare la dezvoltarea galenică. Trebuie să se declare supradozarea la fabricaţie şi să se prezinte justificarea acesteia. Se demonstrează eficacitatea oricărui sistem de conservare.

B. DESCRIEREA METODEI DE FABRICAŢIE A PRODUSULUI FINIT

Descrierea metodei de fabricaţie anexată la cererea pentru autorizaţia de comercializare în temeiul art. 12 alin. (3) lit. (d) se redactează astfel încât să ofere o descriere corespunzătoare a naturii operaţiilor utilizate.

În acest sens, descrierea include cel puţin următoarele:

- diferitele etape de fabricaţie (inclusiv procedurile de purificare), astfel încât să se poată aprecia reproductibilitatea procedurii de fabricaţie şi riscurile unor efecte adverse ale produsului finit, cum ar fi contaminarea microbiologică,

- pentru fabricaţia continuă, toate detaliile referitoare la măsurile de precauţie luate pentru asigurarea omogenităţii şi constanţei fiecărui lot de produs finit,

- menţionarea substanţelor care nu pot fi recuperate pe parcursul fabricaţiei,

- detalii privind realizarea amestecului, cu date cantitative referitoare la toate substanţele utilizate,

- indicarea etapei din procesul de fabricaţie în care sunt prelevate mostre pentru controalele de pe parcursul fabricaţiei.

C. PRODUCŢIA ŞI CONTROLUL MATERIILOR PRIME

În sensul prezentului alinat, prin "materii prime" se înţeleg toţi componenţii utilizaţi în fabricarea produsului medicinal veterinar imunologic. Mediile de cultură utilizate pentru producţia substanţei active se consideră o singură materie primă.

Pentru:

- o substanţă activă care nu este descrisă în Farmacopeea Europeană sau în farmacopeea unui stat membru

sau

- o substanţă activă descrisă în Farmacopeea Europeană sau în farmacopeea unui stat membru care este preparată printr-o metodă care ar putea să lase impurităţi care nu sunt menţionate în monografia farmacopeii şi a cărei calitate nu poate fi suficient controlată prin monografia respectivă, care este produsă de o persoană alta decât solicitantul, acesta din urmă poate lua măsurile necesare pentru ca descrierea detaliată a metodei de fabricaţie, a controlului calităţii pe parcursul procesului de fabricaţie şi a validării procesului să fie furnizată direct autorităţilor competente de către producătorul substanţei active. În acest caz, totuşi, producătorul pune la dispoziţia solicitantului toate datele care ar putea să-i fie necesare acestuia din urmă pentru a-şi asuma responsabilitatea pentru produsul medicinal. Producătorul confirmă, în scris, solicitantului că va asigura producţia unor loturi constante şi că nu va modifica procesul de fabricaţie sau specificaţiile tehnice fără informarea solicitantului. Documentele şi datele care susţin cererea pentru aceste modificări se prezintă autorităţilor competente.

Datele şi documentele care se anexează la cererea pentru autorizaţia de comercializare conform art. 12 alin. (3) lit. (i) şi (j) şi art. 13 alin. (1) includ rezultatele testelor privind controlul calităţii tuturor componenţilor utilizaţi şi se prezintă în conformitate cu dispoziţiile următoare.

1. Materii prime incluse în farmacopei

Monografiile Farmacopeii Europene se aplică tuturor substanţelor care sunt incluse în aceasta.

În privinţa altor substanţe, fiecare stat membru poate solicita consultarea propriei farmacopei naţionale pentru produsele fabricate pe teritoriul său.

Componenţii care îndeplinesc condiţiile din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea unuia dintre statele membre se consideră ca fiind în conformitate cu art. 12 alin. (3) lit. (i). În acest caz, descrierea metodelor de analiză se poate înlocui cu o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.

Trimiterile la farmacopeile ţărilor terţe pot fi admise în cazurile în care substanţa nu este descrisă nici în Farmacopeea Europeană nici în farmacopeile naţionale în cauză; în acest caz, se prezintă monografia, însoţită, dacă este cazul, de o traducere care constituie responsabilitatea solicitantului.

Coloranţii îndeplinesc, în toate cazurile, cerinţele din Directiva 78/25/CEE a Consiliului.

Testele de rutină realizate pentru fiecare lot de materii prime trebuie să fie conforme cu cererea pentru autorizaţia de comercializare. Dacă se utilizează alte teste decât cele menţionate în farmacopee, trebuie prezentată dovada că materiile prime îndeplinesc condiţiile de calitate din farmacopee.

În cazurile în care o specificaţie sau alte dispoziţii dintr-o monografie a Farmacopeii Europene sau din farmacopeea naţională a unui stat membru ar putea fi insuficientă pentru asigurarea calităţii substanţei, autorităţile competente pot solicita titularului autorizaţiei de comercializare specificaţii mai adecvate.

Autorităţile competente informează autorităţile care răspund de farmacopeea în cauză. Solicitantul autorizaţiei de comercializare prezintă autorităţilor detalii privind presupusa insuficienţă şi specificaţiile suplimentare aplicate.

În cazurile în care o materie primă nu este descrisă nici în Farmacopeea Europeană, nici în farmacopeea unui stat membru, se poate accepta respectarea monografiei farmacopeii unei ţări terţe; în aceste cazuri, solicitantul prezintă o copie a monografiei la care adaugă, dacă este necesar, validarea metodelor de testare conţinute în monografie precum şi o traducere, dacă este cazul. Pentru ingredientele active, se prezintă o demonstraţie a capacităţii monografiei de a controla în mod suficient calitatea acestora.

2. Materii prime care nu sunt incluse într-o farmacopee

2.1. Materii prime de origine biologică

Descrierea este prezentată sub forma unei monografii.

Ori de câte ori este posibil, fabricarea vaccinurilor se realizează cu un sistem de loturi de însămânţare şi bănci de celule stabilite. Pentru producţia produselor medicinale veterinare imunologice care constau din seruri, se indică originea, starea generală a sănătăţii şi starea imunologică a animalelor producătoare; se utilizează amestecuri definite de materiale sursă.

Se face o descriere şi o documentare a originii şi istoricului materiilor prime. Pentru materiile prime obţinute prin inginerie genetică, aceste informaţii includ detalii cum ar fi descrierea celulelor sursă sau a suşelor, crearea vectorului de expresie (denumire, origine, funcţia repliconului, amplificatorul promotorului şi alte elemente cu funcţie de reglare), controlul secvenţei de ADN sau ARN efectiv inserate, secvenţele oligonucleotidice ale vectorului plasmidic din celule, plasmida utilizată pentru cotransfecţie, genele adăugate sau eliminate, proprietăţile biologice ale structurii finale şi ale genelor exprimate, numărul de copii şi stabilitatea genetică.

Materialele de însămânţare, inclusiv băncile de celule şi serul brut pentru producţia de antiser sunt supuse testelor de identificare, studiindu-se contaminările cu agenţi externi.

Sunt prezentate informaţii cu privire la toate substanţele de origine biologică întrebuinţate în oricare din etapele procedurii de producţie. Aceste informaţii includ următoarele:

- detalii cu privire la sursa materialelor,

- detalii cu privire la toate procesele de prelucrare, purificare şi inactivare aplicate, cu informaţii privind validarea acestor procese şi controalele de pe parcursul lor,

- detalii privind toate testele de contaminare efectuate pe fiecare lot de substanţă.

Dacă se constată sau se presupune prezenţa unor agenţi externi, materialul corespunzător este îndepărtat sau se utilizează numai în circumstanţe excepţionale, dacă prelucrarea ulterioară a produsului asigură eliminarea şi/sau inactivarea acestora; eliminarea şi/sau inactivarea acestor agenţi externi trebuie demonstrată.

Când se utilizează bănci de celule, se atestă menţinerea caracteristicilor celulare neschimbate până la nivelul cel mai înalt de trecere utilizat pentru fabricaţie.

Pentru vaccinurile atenuate vii, trebuie furnizate dovezi ale stabilităţii caracteristicilor de atenuare ale suşei.

Dacă este necesar, sunt prezentate mostre ale materiei prime biologice sau ale reactanţilor utilizaţi în procedurile de testare, pentru a permite autorităţii competente să ia măsurile necesare pentru realizarea de teste de control.

2.2. Materii prime de origine nebiologică

Descrierea este prezentată sub forma unei monografii, cu următoarele rubrici:

- denumirea materiei prime, care îndeplineşte condiţiile din secţiunea A pct. 2, la care se adaugă orice sinonime comerciale sau ştiinţifice;

- descrierea materiei prime, într-o formă similară celei utilizate în articolele descriptive din Farmacopeea Europeană,

- funcţia materiei prime,

- metode de identificare,

- puritatea se descrie cu referire la totalitatea impurităţilor previzibile, în special cele care pot avea un efect dăunător şi, dacă este necesar, cele care, având în vedere combinaţia de substanţe la care se referă cererea, ar putea să influenţeze negativ stabilitatea produsului medicinal sau să denatureze rezultatele analitice. Este prezentată o descriere succintă a testelor efectuate pentru a stabili puritatea fiecărui lot de materie primă,

- toate precauţiile care ar putea să fie necesare în timpul depozitării materiei prime şi, dacă este necesar, se indică termenul de valabilitate al acesteia.

D. MĂSURI SPECIFICE PRIVIND PREVENIREA TRANSMITERII ENCEFALOPATIILOR SPONGIFORME ANIMALE

Solicitantul trebuie să demonstreze că produsul medicinal veterinar este fabricat conform Notei de îndrumare privind minimizarea riscului de transmitere a agenţilor encefalopatiei spongiforme animale prin intermediul produselor medicinale veterinare şi a actualizărilor acesteia, publicate de către Comisie în volumul 7 al publicaţiei sale, "Normele de reglementare a produselor medicinale în Comunitatea Europeană".

E. TESTELE DE CONTROL PE PARCURSUL PRODUCŢIEI

1. Datele şi documentele care se anexează la cererea pentru autorizaţia de comercializare conform art. 12 alin. (3) lit. (i) şi (j) şi art. 13 alin. (1) includ date referitoare la testele de control realizate asupra produselor intermediare în vederea verificării uniformităţii procesului de producţie şi a produsului finit.

2. Pentru vaccinurile inactivate sau detoxificate, inactivarea sau detoxificarea se testează în fiecare etapă a producţiei, imediat după procesul de inactivare sau detoxificare.

F. TESTELE DE CONTROL ASUPRA PRODUSULUI FINIT

Datele şi documentele care se anexează la cererea pentru autorizaţia de comercializare conform art. 12 alin. (3) lit. (i) şi (j) şi art. 13 alin. (1) includ informaţii privind testele de control realizate pe produsul finit. Dacă există monografii adecvate, când se utilizează alte proceduri de testare şi valori limită decât cele menţionate în monografiile din Farmacopeea Europeană sau, dacă nu din aceasta, din farmacopeea unui stat membru, trebuie prezentată dovada că produsul finit ar putea, dacă este testat conform acestor monografii, să îndeplinească condiţiile de calitate din acea farmacopee pentru forma farmaceutică în cauză. În cererea pentru autorizaţia de comercializare se prezintă testele care se realizează, în mod obişnuit, la fiecare lot de produs finit. Se precizează frecvenţa testelor care nu se realizează pe fiecare lot. Se indică valorile limită pentru livrare.

1. Caracteristicile generale ale produsului finit

Printre testările produsului finit se includ câteva teste pentru controlul caracteristicilor generale ale unui produs, chiar dacă acestea au fost realizate pe parcursul procesului de fabricaţie.

Aceste teste se referă, unde este cazul, la verificarea maselor medii şi a abaterilor maxime, la teste mecanice, fizice, chimice sau microbiologice, la caracteristicile fizice ca densitatea, pH-ul, indicele de refracţie etc. Pentru fiecare din aceste caracteristici, solicitantul stabileşte, în fiecare caz în parte, specificaţii cu limite de încredere adecvate.

2. Identificarea şi analiza cantitativă a substanţei(lor) active

Pentru toate testele, descrierea tehnicilor de analiză a produsului finit cuprinde detalii suficient de precise pentru a putea fi reproduse cu uşurinţă.

Analiza cantitativă a activităţii biologice a substanţei(lor) active se realizează fie pe un eşantion reprezentativ din lotul din producţie, fie pe un număr de doze standard analizate individual.

Dacă este necesar, se realizează un test specific de identificare.

În anumite cazuri excepţionale în care analiza cantitativă a substanţelor active care sunt foarte numeroase sau prezente în cantităţi foarte mici ar necesita o cercetare complicată, dificil de realizat pe fiecare lot de producţie, se poate omite analiza cantitativă a uneia sau mai multor substanţe active cu condiţia ca aceste analize cantitative să se realizeze în etape intermediare cât mai târziu posibil în cadrul procesului de producţie. Scutirea respectivă nu se poate extinde la caracterizarea substanţelor în cauză. La acest procedeu simplificat se adaugă o metodă de determinare cantitativă care, după introducerea pe piaţă a produsului medicinal, să permită verificarea de către autoritatea competentă a faptului că produsul medicinal este conform cu formula sa.

3. Identificarea şi analiza cantitativă a adjuvanţilor

În măsura în care sunt disponibile proceduri de testare, cantitatea şi natura adjuvantului şi a componenţilor acestuia se verifică în produsul finit.

4. Identificarea şi analiza cantitativă a excipienţilor

În măsura în care este necesar, se realizează, cel puţin, teste de identificare a excipientului (excipienţilor).

Metoda de testare propusă pentru identificarea coloranţilor trebuie să permită o verificare cu privire la acceptabilitatea acestor substanţe în temeiul Directivei 78/25/CEE.

Pentru agenţii de conservare, este obligatoriu un test al limitei superioare şi al celei inferioare; testul limitei superioare este obligatoriu pentru orice alţi componenţi ai excipientului susceptibili de a provoca o reacţie adversă.

5. Teste de inocuitate

Pe lângă rezultatele testelor prezentate în conformitate cu partea 7 a prezentei anexe, trebuie prezentate informaţii cu privire la testele de inocuitate. De preferinţă, aceste teste sunt studii de supradozare efectuate pe cel puţin una din cele mai sensibile speciile ţintă şi pentru cea mai puţin recomandată cale de administrare, care reprezintă cel mai mare risc.

6. Test de sterilitate şi puritate

Se realizează teste adecvate pentru a demonstra absenţa contaminării cu agenţi externi sau alte substanţe, în funcţie de natura produsului medicinal veterinar imunologic, metoda şi condiţiile de fabricaţie.

7. Inactivarea

Dacă este cazul, pe produsul finit în recipientul final se efectuează un test pentru a se verifica inactivarea.

8. Umiditatea reziduală

Pentru fiecare lot de produs liofilizat se testează umiditatea reziduală.

9. Uniformitatea loturilor

Pentru a garanta că eficacitatea produsului este reproductibilă de la lot la lot şi pentru a demonstra conformitatea cu specificaţiile, pe produsul finit în vrac sau pe fiecare lot de produs finit se realizează teste pentru verificarea concentraţiei de substanţă activă bazate pe metode in vitro sau in vivo, incluzând materiale de referinţă adecvate, dacă acestea sunt disponibile, cu limite de încredere adecvate; în circumstanţe excepţionale, se pot realiza teste pentru verificarea concentraţiei de substanţă activă într-un stadiu intermediar, cât mai târziu posibil în cadrul procesului de producţie.

G. TESTE DE STABILITATE

Datele şi documentele care se anexează la cererea pentru autorizaţia de comercializare conform art. 12 alin. (3) lit. (f) şi (i) se prezintă în conformitate cu următoarele cerinţe.

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 fabricate conform procesului de producţie descris precum şi pe produse păstrate în recipientul(ele) final(e); aceste teste includ teste de stabilitate biologică şi fizico-chimică.

Concluziile conţin rezultatele analizelor, justificând termenul de valabilitate propus în toate condiţiile de păstrare propuse.

Pentru produsele administrate în alimente, este necesară şi furnizarea de informaţii cu privire la termenul de valabilitate al produsului, în diferite etape ale realizării amestecului, când este amestecat în conformitate cu instrucţiunile recomandate.

Dacă un produs finit trebuie reconstituit înaintea administrării, sunt necesare detalii cu privire la termenul de valabilitate recomandat al produsului reconstituit. Sunt prezentate date în sprijinul termenului de valabilitate propus al produsului reconstituit.

PARTEA 7

Teste de inocuitate

A. INTRODUCERE

1. Testele de inocuitate indică potenţialele riscuri ale produsului medicinal veterinar imunologic care ar putea apărea la animale în condiţiile propuse de utilizare: acestea se evaluează în raport cu beneficiile potenţiale ale produsului.

Dacă produsele medicinale veterinare imunologice constau din organisme vii, mai ales cele care pot fi transmise de animalele vaccinate, trebuie evaluat riscul potenţial pentru animalele nevaccinate din aceeaşi specie sau din oricare altă specie potenţial expusă.

2. Datele şi documentele care se anexează la cererea pentru autorizaţia de comercializare conform art. 12 alin. (3) lit. (j) şi art. 13 alin. (1) se prezintă în conformitate cu cerinţele din secţiunea B.

3. Statele membre asigură realizarea testelor de laborator în conformitate cu principiile bunei practici de laborator stabilite în Directivele 87/18/CEE şi 88/320/CEE ale Consiliului.

B. CERINŢE GENERALE

1. Testele de inocuitate se realizează pe specia ţintă.

2. Doza de utilizat este acea cantitate de produs indicată pentru utilizare şi care conţine titrul sau concentraţia în produse maxime pentru care se depune cererea.

3. Mostra utilizată pentru testele de inocuitate se prelevează dintr-un lot sau loturi produse în conformitate cu procesul de fabricaţie descris în cererea pentru autorizaţia de comercializare.

C. TESTE DE LABORATOR

1. Inocuitatea administrării unei singure doze

Produsul medicinal veterinar imunologic se administrează în doza recomandată şi pe calea de administrare recomandată la animalele din fiecare specie şi categorie cărora le este destinat produsul, inclusiv la animalele cu vârsta minimă necesară pentru administrare. Animalele sunt ţinute sub observaţie şi examinate în vederea studierii semnelor unor reacţii sistemice şi locale. Dacă este cazul, aceste studii includ examinări detaliate post mortem, macroscopice şi microscopice, ale zonei unde a fost efectuată injecţia. Se înregistrează alte criterii obiective, cum ar fi temperatura rectală şi măsurători ale performanţelor.

Animalele sunt ţinute sub observaţie şi examinate până în momentul în care nu se mai preconizează nici o reacţie, însă, în orice caz, perioada de observaţie şi examinare este de cel puţin 14 zile după administrare.

2. Inocuitatea unei singure administrări a unei supradoze

Categoriilor celor mai sensibile de animale din speciile ţintă li se administrează, pe fiecare din căile de administrare recomandate, o supradoză a produsului medicinal veterinar imunologic. Animalele sunt ţinute sub observaţie şi examinate în vederea studierii semnelor de reacţii sistemice şi locale. Se înregistrează alte criterii obiective, cum ar fi temperatura rectală şi măsurători ale performanţelor.

Animalele sunt ţinute sub observaţie şi examinate cel puţin 14 de zile după administrare.

3. Inocuitatea administrării repetate a unei doze

Pentru a evidenţia efectele adverse cauzate de o asemenea administrare poate fi necesară administrarea repetată a unei doze. Aceste teste se realizează pe cele mai sensibile categorii ale speciei ţintă, pe calea recomandată de administrare.

Animalele sunt ţinute sub observaţie şi examinate cel puţin 14 zile după ultima administrare, în vederea studierii semnelor de reacţii sistemice şi locale. Se înregistrează alte criterii obiective, cum ar fi temperatura rectală şi măsurători ale performanţelor.

4. Studiul funcţiei reproductive

Un studiu al funcţiei reproductive este luat în considerare dacă datele sugerează că materia primă din care este derivat produsul ar putea reprezenta un posibil factor de risc. Funcţia reproductivă a masculilor şi a femelelor negestante şi gestante se studiază la doza recomandată şi pe fiecare din căile de administrare recomandate. De asemenea, se studiază efectele nocive asupra progeniei, precum şi efectele teratogene şi abortive.

Aceste studii pot face parte din teste de inocuitate descrise la punctul 1.

5. Examinarea funcţiilor imunologice

Dacă produsul medicinal veterinar imunologic ar putea avea efecte adverse asupra răspunsului imun al animalului vaccinat sau al progeniei acestuia, se realizează teste adecvate ale funcţiilor imunologice.

6. Cerinţe speciale pentru vaccinurile vii:

6.1. Propagarea suşei vaccinului

Se studiază propagarea suşei vaccinului de la animalele ţintă vaccinate la cele nevaccinate, utilizându-se calea de administrarea cea mai susceptibilă să cauzeze această propagare. Pe lângă aceasta, ar putea fi necesară studierea propagării la specii altele decât cele ţintă care ar putea fi extrem de sensibile la suşa unui vaccin viu.

6.2. Diseminarea în animalul vaccinat

Pentru detectarea organismului utilizat ca vaccin se testează fecalele, urina, laptele, ouăle, secreţiile orale, nazale şi alte secreţii. Pe lângă aceasta, ar putea fi necesare studii cu privire la diseminarea suşei vaccinului în corp, acordându-se atenţie deosebită zonelor în care are loc de preferinţă înmulţirea organismului. Aceste studii trebuie realizate în cazul vaccinurilor vii împotriva unor boli zoonotice bine stabilite ale animalelor folosite ca sursă de alimente.

6.3. Reversia la starea de virulenţă a vaccinurilor atenuate

Reversia la starea de virulenţă se studiază pe un material de la nivelul de trecere cel mai puţin atenuat dintre suşă şi produsul final. Vaccinarea iniţială se efectuează utilizându-se calea recomandată de administrare cea mai susceptibilă de a conduce la reversia la starea de virulenţă. Trebuie efectuate o serie de cel puţin cinci treceri în serie prin animalele speciei ţintă. Dacă acest lucru nu este posibil din punct de vedere tehnic din cauza unei deficienţe la nivelul înmulţirii organismului, se efectuează cât de multe treceri posibile la specia ţintă. Dacă este necesar, între două treceri in vivo poate fi efectuată propagarea in vitro a organismului. Trecerile se efectuează pe calea recomandată de administrare cea mai susceptibilă de a conduce la reversia la starea de virulenţă.

6.4. Proprietăţile biologice ale suşei vaccinului

Ar putea fi necesare alte teste, pentru a determina cu cea mai mare precizie posibilă proprietăţile biologice intrinsece ale suşei vaccinului (de ex. caracter neurotrop).

6.5. Recombinarea sau rearanjarea genomică a suşelor

Trebuie discutată probabilitatea recombinării sau rearanjării genomice cu suşe aflate pe teren sau cu alte suşe.

7. Studiul reziduurilor

Pentru produsele medicinale veterinare imunologice, în mod normal nu este necesar să se realizeze studii ale reziduurilor. Totuşi, dacă în fabricaţia produselor medicinale veterinare imunologice sunt utilizaţi adjuvanţi şi/sau agenţi de conservare, trebuie luată în considerare posibilitatea ca unele reziduuri să rămână în alimente. Dacă este necesar, se studiază efectele acestor reziduuri. De asemenea, pentru vaccinurile vii pentru bolile zoonotice, pe lângă studiile descrise la pct. 6.2., ar putea fi necesară determinarea reziduurilor în zona injectării.

Se face o propunere pentru o perioadă de aşteptare, iar adecvarea acesteia se analizează în relaţie cu toate studiile referitoare la reziduuri care au fost efectuate.

8. Interacţiuni

Se indică toate interacţiunile cunoscute cu alte produse.

D. STUDII DE TEREN

Exceptând cazurile justificate, rezultatele studiilor de laborator sunt completate cu datele rezultate din studiile de teren.

E. ECOTOXICITATE

Obiectivul studiului ecotoxicităţii unui produs medicinal veterinar imunologic este acela de a evalua potenţialele efecte vătămătoare pe care utilizarea produsului le-ar putea avea asupra mediului şi de a identifica orice măsuri de precauţie care ar putea fi necesare pentru a reduce aceste riscuri.

Evaluarea ecotoxicităţii este obligatorie pentru toate cererile pentru autorizaţiile de comercializare a unui produs medicinal veterinar imunologic, altele decât cererile depuse în conformitate cu art. 12 alin. (3) lit. (j) şi art. 13 alin. (1).

Această evaluare se desfăşoară în mod normal în două faze.

Prima fază a evaluării se efectuează întotdeauna: cercetătorul evaluează măsura expunerii mediului la produs, la substanţele active ale acestuia sau la metaboliţii relevanţi, luând în considerare:

- specia ţintă şi modul de utilizare propus (de exemplu, tratamentul colectiv sau tratamentul individual al animalelor),

- metoda de administrare, în special măsura în care produsul va pătrunde probabil direct în sistemul mediului,

- posibila excreţie a produsului, a substanţelor active ale acestuia sau a metaboliţilor relevanţi în mediu de către animalele tratate; persistenţa acestor excreţii,

- eliminarea produselor neutilizate sau a deşeurilor produsului.

Atunci când concluziile primei faze indică potenţiala expunere a mediului la produs, solicitantul trece la faza a doua şi evaluează ecotoxicitatea potenţială a produsului. În acest scop, acesta studiază măsura şi durata expunerii mediului la produs şi informaţiile privind proprietăţile fizice/chimice, farmacologice şi/sau toxicologice ale compusului care a fost obţinut pe parcursul realizării celorlalte teste şi studii cerute de prezenta directivă. Dacă este necesar, se realizează studii suplimentare privind impactul produsului (sol, apă, aer, sisteme acvatice, organisme altele decât cele ţintă).

Aceste studii suplimentare se realizează în conformitate cu protocoalele pentru teste stabilite în anexa V la Directiva 67/548/CEE a Consiliului sau, dacă aceste protocoale nu prevăd o finalitate adecvată, în

conformitate cu alte protocoale recunoscute la nivel internaţional privind produsul medicinal veterinar şi/sau substanţa(ele) activă(e) şi/sau metaboliţii excretaţi, dacă este cazul. Numărul şi tipurile testelor şi criteriilor pentru evaluarea acestora depind de stadiul cunoştinţelor ştiinţifice din momentul depunerii cererii.

PARTEA 8

Studii de eficacitate

A. INTRODUCERE

1. 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 proprietăţile, efectele şi utilizarea produsului trebuie susţinute de rezultatele studiilor specifice cuprinse în cererea pentru autorizaţia de comercializare.

2. Datele şi documentele care însoţesc cererile pentru autorizaţiile de comercializare în temeiul art. 12 alin. (3) lit. (j) şi art. 13 alin. (1) se prezintă în conformitate cu dispoziţiile de mai jos.

3. Toate studiile clinice veterinare se realizează în conformitate cu un protocol de studiu detaliat, care se înregistrează în scris înaintea începerii studiului. Bunăstarea animalelor implicate în aceste studii face obiectul supravegherii veterinare şi este luată pe deplin în considerare la elaborarea tuturor protocoalelor de studiu, pe întregul parcurs al desfăşurării studiului.

Sunt necesare proceduri scrise prestabilite şi aplicate în mod sistematic pentru organizarea, realizarea, centralizarea datelor, documentarea şi verificarea studiilor clinice.

4. Înainte de începerea oricărui studiu, trebuie obţinut şi documentat consimţământul în cunoştinţă de cauză al proprietarului animalelor care urmează să fie utilizate pentru teste. În special, proprietarul animalelor este informat în scris cu privire la consecinţele participării la studiu pentru eliminarea ulterioară a animalelor tratate sau pentru obţinerea de produse alimentare de la animalele tratate. O copie a acestei notificări, contrasemnată şi datată de proprietarul animalelor, se include în documentaţia aferentă studiului.

5. Exceptând cazurile în care studiul se realizează după metoda oarbă, dispoziţiile din art. 58, 59 şi 60 se aplică prin analogie preparatelor destinate utilizării în studiile clinice veterinare. În toate cazurile, menţiunea "numai pentru uz în teste clinice veterinare" figurează pe etichetă în mod clar şi indelebil.

B. CERINŢE GENERALE

1. Alegerea suşelor de vaccin trebuie justificată pe baza datelor epizoologice.

2. Studiile de eficacitate realizate în laborator reprezintă studii controlate care includ animale de control netratate.

În general, aceste studii de laborator sunt confirmate cu datele studiilor obţinute în condiţii de utilizare, care includ animale de control netratate.

Toate studiile sunt descrise în detalii suficient de precise, astfel încât să poată fi reproduse în studiile de control realizate la cererea autorităţilor competente. Cercetătorul demonstrează validitatea tuturor tehnicilor utilizate. Toate rezultatele sunt prezentate cu cea mai mare precizie posibilă.

Se raportează toate rezultatele obţinute, indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nefavorabile.

3. Eficacitatea unui produs medicinal veterinar imunologic se demonstrează pentru fiecare categorie din speciile cărora le este recomandat vaccinul, pe fiecare din căile de administrare

recomandate, şi utilizându-se programul propus de administrare. Se evaluează în mod adecvat influenţa asupra eficacităţii vaccinului a anticorpilor naturali şi a anticorpilor materni. Orice declaraţie referitoare la începutul şi durata protecţiei trebuie susţinută de datele obţinute în cadrul studiilor.

4. Eficacitatea fiecăruia din componenţii produselor medicinale veterinare imunologice multivalente şi combinate trebuie demonstrată. Dacă se recomandă ca produsul să fie administrat în combinaţie cu un alt produs medicinal veterinar sau simultan cu acesta, trebuie demonstrat că cele două sunt compatibile.

5. Ori de câte ori un produs face parte dintr-o schemă de vaccinare recomandată de solicitant, trebuie demonstrat efectul activator sau amplificator al produsului sau contribuţia acestuia la eficacitatea schemei în ansamblul său.

6. Doza de utilizat este acea cantitate de produs recomandată pentru utilizare care conţine titrul sau doza de substanţă activă minime pentru care se depune cererea.

7. Mostra utilizată pentru studiile de eficacitate se prelevează dintr-un lot sau loturi produse în conformitate cu procesul de fabricaţie descris în cererea pentru autorizaţia de comercializare.

8. Pentru produsele medicinale veterinare imunologice de diagnostic administrate animalelor, solicitantul trebuie să indice modul în care trebuie interpretate reacţiile la produs.

C. STUDIILE DE LABORATOR

1. În principiu, eficacitatea se demonstrează în condiţii de laborator bine controlate, efectuânduse o provocare după administrarea produsului medicinal veterinar imunologic la animalul ţintă, în condiţiile recomandate de utilizare. În măsura în care acest lucru este posibil, condiţiile în care se desfăşoară această provocare trebuie să reproducă condiţiile naturale pentru infecţie, de exemplu în privinţa cantităţii de organisme administrate şi calea de administrare a provocării.

2. Dacă este posibil, se specifică şi se documentează mecanismul imunitar (mediat celular /umoral, clase locale/generale de imunoglobulină) declanşat după administrarea produsului medicinal veterinar imunologic la animalele ţintă, pe calea recomandată.

D. STUDII DE TEREN

1. Exceptând cazurile justificate, rezultatele studiilor de laborator sunt completate cu datele rezultate din studiile de teren.

2. Dacă studiile de laborator nu pot dovedi eficacitatea, poate fi acceptată realizarea exclusiv de studii de teren.

PARTEA 9

Date şi documente referitoare la testele de inocuitate şi la studiile de eficacitate a produselor medicinale veterinare imunologice

A. INTRODUCERE

Ca orice lucrare ştiinţifică, dosarul privind studiile de inocuitate şi eficacitate include o introducere în care este definit subiectul şi sunt indicate testele care au fost realizate conform părţilor 7 şi 8, precum şi un rezumat, cu trimiteri la literatura de specialitate. Omiterea oricărora din testele sau studiile menţionate în părţile 7 şi 8 trebuie indicată şi discutată.

B. STUDII DE LABORATOR

Pentru toate studiile se prezintă următoarele:

1. un rezumat;

2. numele organismului care a realizat studiile;

3. un protocol experimental detaliat care cuprinde o descriere a metodelor, aparaturii şi materialelor utilizate, detalii privind, de exemplu, specia, rasa sau suşa animalelor, categoriile de animale, locul în care acestea au fost obţinute, identificarea şi numărul lor, condiţiile în care au fost adăpostite şi hrănite (precizându-se printre altele dacă nu prezintă agenţi patogeni specifici şi/sau anticorpi specifici, natura şi cantitatea oricăror aditivi din alimente), doza, ruta, programul şi datele administrării, o descriere a metodelor statistice utilizate;

4. pentru animalele de control, dacă acestea au primit un placebo sau nu au primit nici un tratament;

5. toate observaţiile generale şi individuale şi rezultatele obţinute (cu valori medii şi abateri standard), indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nefavorabile. Datele trebuie descrise suficient de detaliat, pentru a permite evaluarea critică a rezultatelor independent de interpretarea lor de către autor. Datele brute sunt prezentate sub formă de tabel. Pentru explicaţii şi ilustrare, rezultatele pot fi însoţite de reproduceri ale înregistrărilor, fotomicrografii, etc.;

6. natura, frecvenţa şi durata efectelor secundare observate;

7. numărul animalelor retrase prematur din studii şi motivele acestei retrageri;

8. o analiză statistică a rezultatelor, dacă aceasta este prevăzută în programul de testare, precum şi varianţa datelor;

9. apariţia şi evoluţia eventualelor boli intercurente;

10. toate detaliile privind produsele medicinale (altele decât cele care fac obiectul studiului) a căror administrare a fost necesară pe parcursul studiului;

11. o discuţie obiectivă a rezultatelor obţinute, care să permită formularea de concluzii cu privire la inocuitatea şi eficacitatea produsului.

C. STUDII DE TEREN

Informaţiile privind studiile de teren preclinice trebuie să fie suficient de detaliate pentru a permite o apreciere obiectivă. Acestea includ următoarele date:

1. un rezumat;

2. numele, adresa, funcţia şi calificările cercetătorului responsabil;

3. locul şi data administrării; numele şi adresa proprietarului animalului/animalelor;

4. detalii privind protocolul de studiu, cu o descriere a metodelor, aparaturii şi materialelor utilizate, detalii privind, de exemplu, calea de administrare, programul de administrare, doza, categoriile de animale, durata observaţiei, răspunsul serologic şi alte investigaţii efectuate pe animale după administrare;

5. pentru animalele de control, dacă acestea au primit un placebo sau nu au primit nici un tratament;

6. identificarea animalelor tratate şi de control (colectivă sau individuală, după caz), cum ar fi în funcţie de specie, rasă sau suşă, vârstă, greutate, sex, stare fiziologică;

7. o scurtă descriere a metodei de creştere şi hrănire, precizându-se natura şi cantitatea tuturor aditivilor din alimente;

8. toate informaţiile referitoare la observaţii, performanţe şi rezultate (cu valori medii şi abateri standard); când se realizează teste şi măsurători pe animale separate, se indică date individuale;

9. toate observaţiile şi rezultatele studiilor, indiferent dacă sunt favorabile sau nefavorabile, indicându-se integral observaţiile şi rezultatele testelor obiective de activitate necesare pentru evaluarea produsului; trebuie specificate metodele utilizate iar semnificaţia eventualelor variaţii a rezultatelor trebuie explicată;

10. efectele asupra performanţei animalelor (de ex. ouarea, producţia de lapte şi funcţia reproductivă);

11. numărul animalelor retrase prematur din studii şi motivele acestei retrageri;

12. natura, frecvenţa şi durata reacţiilor adverse observate; 13. apariţia şi evoluţia eventualelor boli intercurente;

14. toate detaliile privind produsele medicinale (altele decât cel care face obiectul studiului) care au fost administrate în perioada examinării, fie înainte, fie simultan cu produsul testat; detalii privind interacţiunile observate;

15. o discuţie obiectivă a rezultatelor obţinute, care să permită formularea de concluzii cu privire la inocuitatea şi eficacitatea produsului.

D. CONCLUZII GENERALE

Sunt prezentate concluzii generale cu privire la toate rezultatele testelor şi studiilor realizate conform părţilor 7 şi 8. Acestea cuprind o discuţie obiectivă a tuturor rezultatelor obţinute şi conduc la formularea unei concluzii cu privire la securitatea şi eficacitatea produsului medicinal veterinar imunologic.

E. TRIMITERI BIBLIOGRAFICE

Trimiterile bibliografice citate în rezumatul menţionat în secţiunea A sunt prezentate detaliat.

ANEXA II

PARTEA A

Directive abrogate şi modificările ulterioare ale acestora (menţionate la art. 96)

Directiva 81/851/CEE a Consiliului (JO L 317, 6.11.1981, p. 1)

Directiva 90/676/CEE a Consiliului (JO L 373, 31.12.1990, p. 15)

Directiva 90/677/CEE a Consiliului (JO L 373, 31.12.1990, p. 26)

Directiva 92/74/CEE a Consiliului (JO L 297, 13.10.1992, p. 12)

Directiva 93/40/CEE a Consiliului (JO L 214, 24.8.1993, p. 31)

Directiva 2000/37/CE a Comisiei (JO L 139, 10.6.2000, p. 25)

Directiva 81/852/CEE a Consiliului (JO L 317, 6.11.1981, p. 16)

Directiva 87/20/CEE a Consiliului (JO L 15, 17.1.1987, p. 34)

Directiva 92/18/CEE a Consiliului (JO L 97, 10.4.1992, p. 1)

Directiva 93/40/CEE a Consiliului

Directiva 1999/104/CE a Comisiei (JO L 3, 6.1.2000, p. 18)

PARTEA B

Termene de transpunere în legislaţia internă (prevăzute la art. 96)

Directiva	Termen de transpunere
Directiva 81/851/CEE	9 octombrie 1983
Directiva 81/852/CEE	9 octombrie 1983
Directiva 87/20/CEE	1 iulie 1987
Directiva 90/676/CEE	1 ianuarie 1992
Directiva 90/677/CEE	20 martie 1993
Directiva 92/18/CEE	1 aprilie 1993
Directiva 92/74/CEE	31 decembrie 1993
Directiva 93/40/CEE	1 ianuarie 1995
	1 ianuarie 1998 (Art. 1.7)
Directiva 1999/104/CE	1 ianuarie 2000
Directiva 2000/37/CE	5 decembrie 2001

ANEXA III

TABEL DE CORESPONDENŢĂ

Prezenta directivă	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
Art. 1 pct. (1) şi (2)	Art. 1 pct. (1) şi (2)	Art. 1 alin. (1)			
Art. 1 pct. (3)		Art. 1 alin. (2), a doua liniuţă			
Art. 1 pct. (4)	Art. 1 pct. (3)	Art. 1 alin. (1)			
Art. 1 pct. (5) şi (6)	Art. 1 alin. (2), a treia şi a patra liniuţă				
Art. 1 pct. (7)			Art. 1 alin. (2)		
Art. 1 pct. (8)				Art. 1	
Art. 1 pct. (9)	Art. 5, paragraful al treilea, pct. (8)				
Art. 1 pct. (10) - (16)	Art. 42b, primul paragraf				

Art. 1 pct. (17)	Art. 50a alin. (1), paragraful al doilea			
Art. 1 pct. (18)	Art. 16 alin. (1)			
Art. 1 pct. (19)	Art. 18 alin. (1), nota de subsol			
Art. 2	Art. 2 alin. (1)			
Art. 3 pct. (1), primul paragraf	Art. 2 alin. (2), prima liniuţă			
Art. 3 pct. (1), al doilea paragraf	Art. 2 alin. (3)			
Art. 3 pct. (2)			Art. 1 alin. (3)	
Art. 3 pct. (3) şi (4)	Art. 1 pct. (4) şi (5) şi art. 2 alin. (3)	Art. 1 alin. (1)		
Art. 3 pct. (5)	Art. 2 alin. (2), a treia liniuţă			
Art. 3 pct. (6)	Art. 1 pct. (4)			
Art. 4 alin. (1)			Art. 1 alin. (4)	
Art. 4 alin. (2)	Art. 3			
Art. 5	Art. 4 alin. (1), primul paragraf			
Art. 6	Art. 4 alin. (2), primul paragraf			
Art. 7	Art. 4 alin. (1), paragraful al doilea			

C.T.C.E. Piatra Neamţ

Art. 8		Art. 4 alin. (1), paragraful al treilea		
Art. 9		Art. 4 alin. (3), primul paragraf		
Art. 10 alin. (1) şi (2), primul şi al doilea paragraf		Art. 4 alin. (4), primul şi al doilea paragraf		
Art. 10 alin. (2), paragraful al treilea				Art. 2 alin. (1), paragraful al doilea
Art. 11		Art. 4 alin. (4), paragraful al treilea		
Art. 12 alin. (1)		Art. 5, primul paragraf		
Art. 12 alin. (2)		Art. 5, paragraful al doilea		
Art. 12 alin. (3) lit. (a) - (i)		Art. 5, paragraful al treilea, pct. (1) - (9)	Art. 1, primul paragraf	
Art. 12 alin. (3) lit. (j)		Art. 5, paragraful al treilea, pct. (10), primul paragraf		
Art. 12 alin. (3) lit. (k) - (n)		Art. 5, paragraful al treilea, pct. (11) - (14)		
Art. 13 alin. (1)		Art. 5, paragraful al treilea, pct. (10), paragraful al doilea		
Art. 13 alin. (2)			Art. 1, paragraful al doilea	
Art. 14		Art. 5a		

Art. 15 alin. (1)	Art. 6			
Art. 15 alin. (2) și (3)	Art. 7			
Art. 16				Art. 6
Art. 17 alin. (1)				Art. 7 alin. (1)
Art. 17 alin. (2)				Art. 7 alin. (3)
Art. 17 alin. (3)				Art. 4, paragraful al doilea
Art. 18				Art. 8
Art. 19				Art. 9
Art. 20, primul alineat				Art. 2 alin. (3)
Art. 20, al doilea alineat				Art. 9
Art. 21	Art. 8			
Art. 22	Art. 8a			
Art. 23	Art. 9			
Art. 24	Art. 10			
Art. 25	Art. 5b			
Art. 26 alin. (1) și (2)	Art. 12			
Art. 26 alin. (3)	Art. 15 alin. (2)			
Art. 27 alin. (1)	Art. 14 alin. (1), primul paragraf			

C.I.C.E. Piatra Neamț

Art. 27 alin. (2)		Art. 14 alin. (1), paragraful al doilea		
Art. 27 alin. (3)		Art. 14 alin. (2)		
Art. 27 alin. (4) şi (5)		Art. 14 alin. (3) şi (4)		
Art. 28		Art. 15 alin. (1)		
Art. 29		Art. 13		
Art. 30		Art. 11		
Art. 31 alin. (1)		Art. 16 alin. (1)		
Art. 31 alin. (2)		Art. 16 alin. (2)	Art. 2	
Art. 31 alin. (3)		Art. 16 alin. (3)		
Art. 32 alin. (1)		Art. 17 alin. (3)		
Art. 32 alin. (2)		Art. 17 alin. (1)		
Art. 32 alin. (3)		Art. 17 alin. (2)		
Art. 32 alin. (4)		Art. 17 alin. (4)		
Art. 33		Art. 18		
Art. 34		Art. 19		
Art. 35		Art. 20		
Art. 36		Art. 21		
Art. 37		Art. 22 alin. (1)		
Art. 38		Art. 22 alin. (2), (3) şi (4)		

C.I.C.I. Piatra Neamț

Art. 39	Art. 23			
Art. 40	Art. 23a			
Art. 41	Art. 23b			
Art. 42	Art. 23c			
Art. 43	Art. 22 alin. (5)			
Art. 44	Art. 24			
Art. 45	Art. 25			
Art. 46	Art. 26			
Art. 47	Art. 28 alin. (1)			
Art. 48	Art. 28 alin. (2)			
Art. 49	Art. 28 alin. (3)			
Art. 50	Art. 27			
Art. 51	Art. 27a			
Art. 52	Art. 29			
Art. 53	Art. 31			
Art. 54	Art. 32			
Art. 55 alin. (1)	Art. 30 alin. (1), primul şi al doilea paragraf			
Art. 55 alin. (2)	Art. 30 alin. (1), paragraful al treilea			

C.I.C.E.D. Piatra Neamț

Art. 55 alin. (3)		Art. 30 alin. (2)		
Art. 56		Art. 33		
Art. 57				Art. 3
Art. 58 alin. (1) - (3)		Art. 43		
Art. 58 alin. (4)		Art. 47		
Art. 59 alin. (1)		Art. 44		
Art. 59 alin. (2)		Art. 45		
Art. 59 alin. (3)		Art. 47		
Art. 60		Art. 46		
Art. 61 alin. (1)		Art. 48, primul paragraf		
Art. 61 alin. (2)		Art. 48, paragraful al doilea		
Art. 61 alin. (3)		Art. 48, paragraful al treilea		
Art. 62		Art. 49, primul paragraf		
Art. 63		Art. 50		
Art. 64 alin. (1)				Art. 2 alin. (2)
Art. 64 alin. (2)				Art. 7 alin. (2)
Art. 65 alin. (1)		Art. 50a alin. (1), primul şi al treilea paragraf		

C.T.C.E. Piatra Neamţ

Art. 65 alin. (2), (3) și (4)	Art. 50a alin. (2), (3) și (4)			
Art. 66	Art. 50b			
Art. 67	Art. 4 alin. (3), paragraful al treilea			
Art. 68	Art. 1 alin. (5)			
Art. 69	Art. 50c			
Art. 70	Art. 4 alin. (5)			
Art. 71			Art. 4	
Art. 72	Art. 42e			
Art. 73	Art. 42a			
Art. 74	Art. 42c			
Art. 75	Art. 42d			
Art. 76	Art. 42f			
Art. 77 alin. (1)	Art. 42g			
Art. 77 alin. (2)	Art. 42b			
Art. 78	Art. 42h			
Art. 79	Art. 42i			
Art. 80 alin. (1)	Art. 34, primul și al doilea paragraf			
Art. 80 alin. (2)			Art. 3 alin. (1)	

C.T.C.E. Piatra Neamț

Art. 80 alin. (3)	Art. 34, paragraful al treilea			
Art. 81 alin. (1)	Art. 35			
Art. 81 alin. (2)			Art. 3 alin. (2)	
Art. 82			Art. 3 alin. (3)	
Art. 83	Art. 36			
Art. 84	Art. 37			
Art. 85	Art. 38			
Art. 86			Art. 4, primul paragraf	
Art. 87	Art. 38a			
Art. 88		Art. 2a		
Art. 89	Art. 42j	Art. 2b		
Art. 90	Art. 39			
Art. 91	Art. 42			
Art. 92			Art. 5	
Art. 93	Art. 24a			
Art. 94	Art. 40, 41 şi 49, paragraful al doilea			
Art. 95	Art. 4 alin. (2), paragraful al doilea			

C.T.C.E. Piatra Neamț

Art. 96	-	-	-	-	-
Art. 97	-	-	-	-	-
Art. 98	-	-	-	-	-
Anexa I			Anexa		
Anexa II	-	-	-	-	-
Anexa III	-	-	-	-	-

C.T.C.E. Piatra Neamț